Brest

Série B
N° d'ordre : 11
N° de série: 13
N° d'enregistrement au CNRS
A.O. 8510

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Unité d'Enseignement et de Recherche

SCIENCES DE LA MATIERE ET DE LA MER

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Louis KRAUS

"SUR LA SYNTHESE ET LA REACTIVITE CHIMIQUE DES α-ALDOPHOSPHATES ".

Soutenue le 9 juillet 1973 devant la commission d'examen.

Président : M. P. COURTOT, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale

M. H. NORMANT, Membre de l'Institut, Professeur à l'Université de Paris VI

Examinateurs : M.J.J. RIEHL, Professeur à l'Université de Strasbourg I

M. G. STURTZ, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale

1 9 7 3

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545812_0009

Série B
N° d'ordre : 11
N° de série: 13
N° d'enregistrement au CNRS
A.O. 8510

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Unité d'Enseignement et de Recherche

SCIENCES DE LA MATIERE ET DE LA MER

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Louis KRAUS

"SUR LA SYNTHESE ET LA REACTIVITE CHIMIQUE DES α-ALDOPHOSPHATES ".

Soutenue le 9 juillet 1973 devant la commission d'examen.

Président : M. P. COURTOT, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale

Examinateurs : M. H. NORMANT, Membre de l'Institut, Professeur à l'Université de Paris VI

M.J.J. RIEHL, Professeur à l'Université de Strasbourg I

M. G. STURTZ, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale

---

1 9 7 3

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Président : M. QUERRE Julien

U.E.R. des Sciences de la Matière et de la Mer,

Directeur : M. COURTOT Pierre (Chimie).

U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles,

Directeur : Mme COURTOT-COUPEZ Jacqueline (Chimie).

Professeurs	M. BELLON Louis	TP (Chimie)
	M. BOCLE Jean	T (Mathématiques)
	Mme COURTOT-COUPEZ Jacqueline	TP (Chimie)
	M. COURTOT Pierre	T (Chimie)
	M. DIDIER Jean	T (Géologie)
	M. GUERCHAIS Jacques	TP (Chimie)
	M. JOHANNIN Pierre	T (Physique)
	Mme MOREAU Mireille	TP (Biologie Végétale)
	M. PERESSE Joseph	T (Physique)
	M. QUERRE Julien	T (Mathématiques)
	M. SAUMAGNE Pierre	T (Chimie)
Professeurs sans chaire	M. BABIN Claude	(Géologie)
	M. GENIN Robert	(Physique)
	Mme JOHANNIN-GILLES Andrée	(Physique)
	Mme LAHAYE Jacqueline	(Biologie Animale)
	M. LE FLOCH Jean	(Océanographie)
	M. PENOT Michel	(Biologie Végétale)
	M. PEYRAUD Claude	(Biologie Animale)
	M. SERPOLAY Roger	(Physique)
	M. STURTZ Georges	(Chimie)
Maîtres de Conférences	M. BERTHE Guy	(Mathématiques)
	M. BROISE Michel	(Mathématiques)
	M. BRUTER Claude	(Mathématiques)
	M. CARVALLO Michel	(Mathématiques)
	Mme GENIN-GAUCHER Jeanine	(Physique)
	M. GLEMAREC Michel	(Biologie Animale)
	M. GRAVELLE Michel	(Géologie)
	M. GUGLIELMETTI Robert	(Chimie)
	M. LAURANSAN Jacques	(Chimie)
	M. LUCAS Albert	(Biologie Animale)
	M. PELHATE Joseph	(Biologie Végétale)
	M. PICARD Elie-Jacques	(Physique)
	M. QUIVY Denis	(Physique)
	M. RENOUX André	(Physique)
	M. WOLFF Claude	(Physique)
Chargé d'enseignement	M. GUILLEVIN Claude	(Mathématiques)

Secrétaire Général de l'Université : M. PRIOL Yves

à Claude,
à ma famille.

à Monsieur le Professeur Georges STURTZ

en témoignage de ma profonde gratitude.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur Georges STURTZ qui m'a accueilli dans son Laboratoire de la Faculté des Sciences de BREST. C'est lui qui a inspiré et dirigé ce travail au cours duquel j'ai pu apprécier l'aide et les nombreux conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer.

Qu'il me soit permis d'adresser mes remerciements à Monsieur le Professeur Pierre COURTOT, qui a bien voulu accepter la présidence du jury chargé de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur Henri NORMANT, Professeur à l'Université de PARIS VI, Membre de l'Institut, qui a bien voulu me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Que Monsieur Jean-Jacques RIEHL, Professeur à l'Université Louis Pasteur de STRASBOURG, trouve ici l'expression de mes respectueux remerciements pour avoir bien voulu accepter de participer au jury.

Ce travail a pu être mené à bien grâce à l'appui de la Direction des Recherches et Moyens d'Essais, que Monsieur le Professeur J.E. DUBOIS, son directeur, trouve ici l'expression de mes remerciements.

Je suis heureux de pouvoir remercier de leurs témoignages de sympathie tous mes camarades de laboratoire.

Je remercie enfin Madame L'HELGOUARC'H et tout le personnel de l'atelier de reprographie auxquels je dois la réalisation matérielle de ce mémoire.

S O M M A I R E

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I - ACTION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYL-AMMONIUM SUR DES ALDEHYDES LINEAIRES α-HALOGENES : OBTENTION D'α-ALDOPHOSPHATES 3

I. GENERALITES 4

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX 8

III. DISCUSSION DES RESULTATS 8

IV. ETUDE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE LA STRUCTURE DES α-ALDOPHOSPHATES 13

1. Généralités 13

2. Résultats expérimentaux et discussion 16

PARTIE EXPERIMENTALE 32

BIBLIOGRAPHIE 40

CHAPITRE II - ACTION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYL-AMMONIUM SUR DES ALDEHYDES α-HALOGENES α-RAMIFIES ET α,α-DIHALOGENES : OBTENTION D'ALDEHYDES α-ETHYLENIQUES 42

I. GENERALITES 43

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX 49

III. DISCUSSION DES RESULTATS 49

PARTIE EXPERIMENTALE 58

BIBLIOGRAPHIE 70

Pages

CHAPITRE III - ACTION DE DIVERS AGENTS NUCLEOPHILES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES 73

I. ADDITION DE METHYLATE DE SODIUM SUR LES α-ALDOPHOSPHATES .. 74

A. GENERALITES 74
B. RESULTATS EXPERIMENTAUX 75
C. DISCUSSION 78

II. ACTION DE DIVERS CARBANIONS PHOSPHONATES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES 87

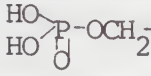
A. GENERALITES 87
B. RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION DES RESULTATS 88
C. ETUDE CONFORMATIONNELLE DES δ-CETOPHOSPHATES β-ETHYLENIQUES 97

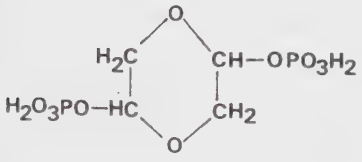
PARTIE EXPERIMENTALE 107

BIBLIOGRAPHIE 114

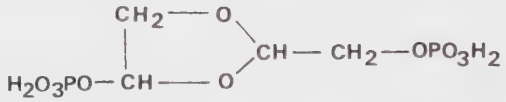
CONCLUSION 116

INTRODUCTION

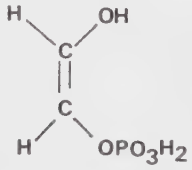
Dès 1956, des auteurs américains* ont suggéré que le glycolaldéhyde phosphate  substance qui intervient dans le métabolisme des sucres, provenait probablement de l'oxydation de sucres possédant un groupement phosphate en bout de chaîne, en particulier du ribose-5 phosphate. Ces auteurs ont émis l'hypothèse de l'existence de plusieurs structures possibles pour le glycolaldéhyde phosphate : soit les formes dimères I et II, soit des formes monomères énoliques III et IV.



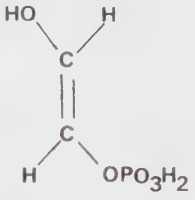
I



II

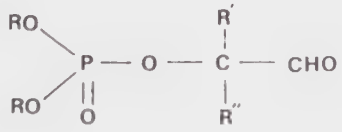


III



IV

Il paraissait intéressant de réaliser la synthèse de modèle dont la structure se rapprochait le plus possible de celle du glycolaldéhyde phosphate, nous avons pensé en particulier aux α-aldophosphates du type



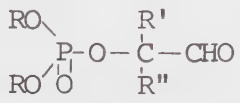
---

* H.S. LORNING, L.W. LEVY, L.K. MOSS et J.M. PLOESER, J.amer.chem.Soc., 1956,78,3724.

Cette étude pouvait entrer dans le cadre des travaux effectués dans le laboratoire de chimie hétéroorganique, sur la réactivité des sels de tétraméthylammonium dérivés de l'acide phosphorique.

Notre premier objectif était donc de rechercher un moyen de synthèse simple de ces modèles et d'en déterminer la structure.

Dans le premier chapitre, nous avons entrepris de synthétiser des α-aldophosphates du type



par action directe du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium sur des aldéhydes linéaires α-halogénés et d'en étudier la structure.

Ce procédé de synthèse n'était a priori, guère favorable puisque les nombreux travaux relatifs à l'attaque d'agents nucléophiles sur des aldéhydes α-halogénés montrent que dans la majorité des cas étudiés, le produit de la réaction est une cétone α-substituée de transposition et non l'aldéhyde α-substitué attendu .

Au cours de l'étude bibliographique sur l'action de réactifs nucléophiles sur les aldéhydes α-halogénés, nous avons remarqué l'importance de la ramification en α de la fonction carbonyle de l'aldéhyde α-halogéné dans l'orientation de la réaction. Cette remarque nous a conduit à étudier dans le deuxième chapitre le mécanisme de l'action du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium vis-à-vis des aldéhydes α-halogénés α-ramifiés.

Notre second objectif était l'étude comparative de la réactivité chimique des α-aldophosphates et de celle de leurs homologues aldéhydes α-halogénés. Nous avons étudié en particulier le mécanisme de l'addition de l'anion méthylate et de divers carbanions phosphonates, sur ces deux substrats, en essayant de relier si possible la structure des modèles α-aldophosphates à celle des produits issus de la réaction.

CHAPITRE I

ACTION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR DES ALDEHYDES LINEAIRES α-HALOGENES : OBTENTION D'α-ALDOPHOSPHATES.

I. GENERALITES

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX

III. DISCUSSION DES RESULTATS

IV. ETUDE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE LA STRUCTURE DES α-ALDOPHOSPHATES

V. PARTIE EXPERIMENTALE.

ACTION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR DES ALDEHYDES LINEAIRES α-HALOGENES : OBTENTION D'α-ALDOPHOSPHATES

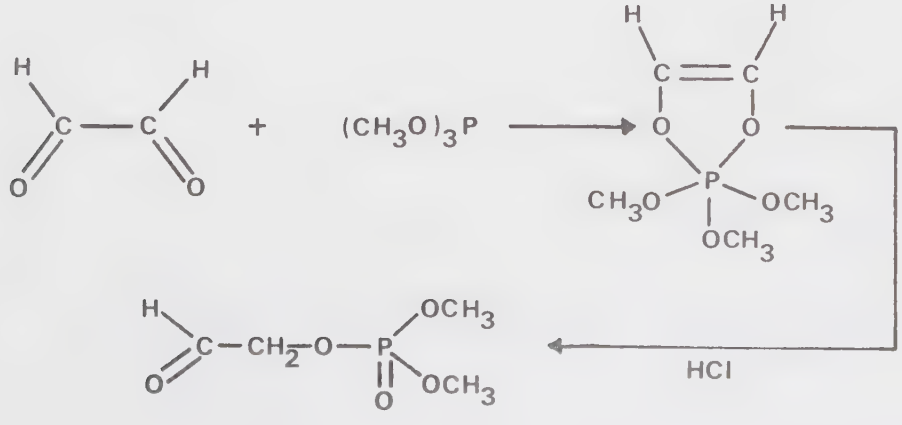
I. GENERALITES

L'étude de l'action de l'anion phosphate diméthylique $(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-$ sur des aldéhydes linéaires α-halogénés présentait, à notre avis, un double intérêt :

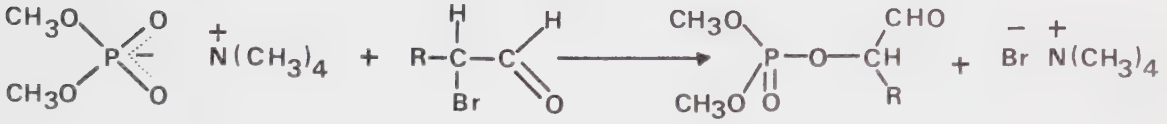
. d'une part, du point de vue du mécanisme réactionnel, il était intéressant de déterminer le site d'attaque de cet anion vis-à-vis de tels composés ;

. d'autre part, cette étude pouvait éventuellement permettre une nouvelle voie de synthèse des α-aldophosphates dont certains jouent un rôle important dans le métabolisme, en particulier dans la synthèse des sucres (1).

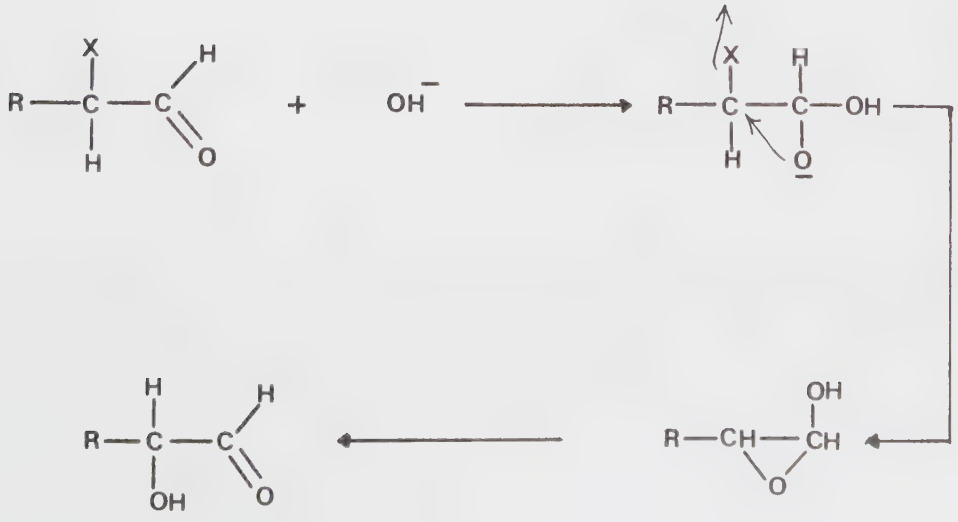
L'examen bibliographique montre un nombre restreint de travaux sur la préparation d'α-aldophosphates. A notre connaissance, seul l'oxo-2 éthylphosphate diméthylique a été récemment décrit par RAMIREZ (2).



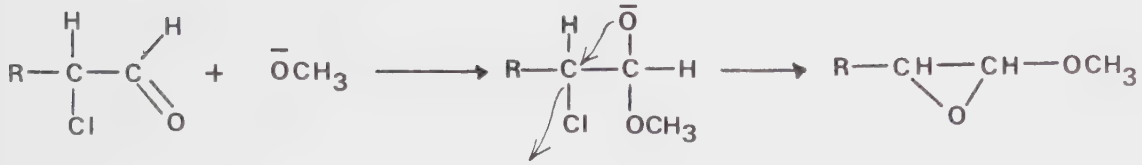
L'utilisation du pouvoir nucléophile des phosphates de dialcoyle et de tétraméthylammonium, mis en évidence par CHABRIER (3) vis-à-vis de divers composés halogénés semblait, théoriquement du moins, offrir un moyen d'accès aisé pour la synthèse d'α-aldophosphates suivant la réaction :



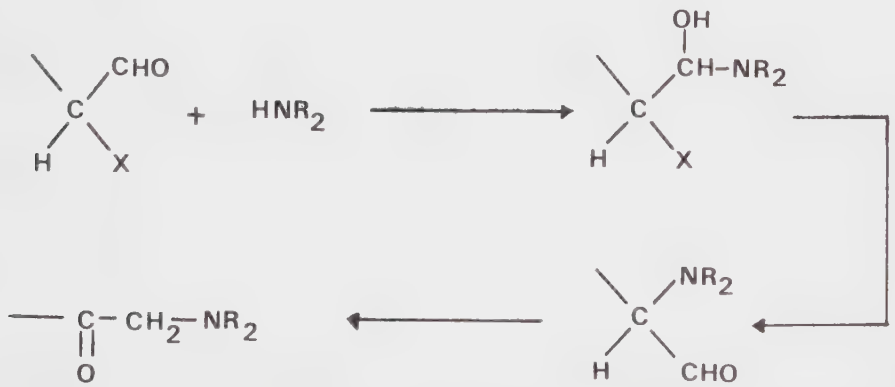
Cependant, les résultats obtenus par divers auteurs concernant l'étude de l'action de divers réactifs nucléophiles sur des aldéhydes α-halogénés, situent l'attaque presque toujours au niveau du groupement carbonyle et le composé final est issu de l'isomérisation d'un intermédiaire de type oxirannique (4).



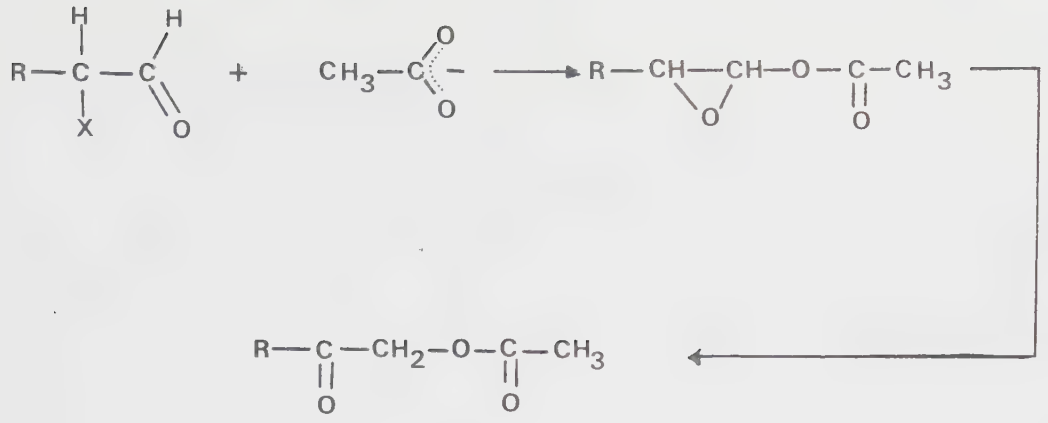
STEVENS, FARKAS, GILLIS (5) isolent l'époxyéther résultant de l'attaque de l'ion méthylate sur les α-chloro aldéhydes.



Les nombreux travaux de KIRRMANN et DUHAMEL (6,7) et DUHAMEL, CANTACUZENE (8) et plus récemment DUHAMEL et JARRY (9), indiquent que l'action d'amines secondaires sur des α-halogéno aldéhydes ne comporte pas une attaque directe sur la liaison carbone-halogène, mais que l'effet primaire porte sur la fonction carbonyle, et que l'élimination de l'halogène est une réaction assistée, qui peut être suivie ou non d'une transposition selon les conditions opératoires.

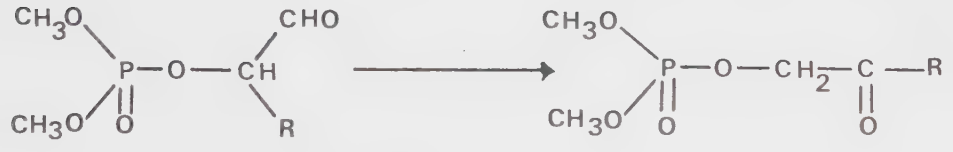


La réactivité de l'anion acétate ne paraît pas faire exception. KIRRMANN (10) montre que, la fixation primaire de ce réactif nucléophile sur le carbonyle terminal conduisant à un époxyde instable, est suivie par une transposition dont le sens dépend de la ramification de la chaîne.



Le mécanisme de cette transposition est ensuite démontré par RIEHL (11,12).

A partir de tels résultats, on pouvait attendre de l'attaque du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium sur des aldéhydes linéaires α-halogénés, une réaction qui conduirait soit à l'obtention d'α-aldophosphates stables par analogie avec l'action des amines secondaires, soit à l'obtention d'α-cétophosphates par transposition d'α-aldophosphates en α-cétophosphates.



Transposition que l'on devrait attendre par analogie avec l'action des ions acétates, dont la structure électronique se rapproche le plus de celle de l'anion $(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}O^-$, si l'on admet la possibilité d'une mésomérie au niveau des liaisons $p\pi$-$d\pi$, ce qui paraît vraisemblable à la suite des travaux de CRUICKSHANK (13) sur l'anion PO_4^{3-}.

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX

La structure des composés obtenus lors de l'attaque de l'anion phosphate diméthylique sur des aldéhydes α-halogénés linéaires, précisée par les méthodes physiques, chromatographie en phase gazeuse, spectrographie infrarouge et résonance magnétique nucléaire (RMN), est celle d'α-aldophosphates.

Nous n'avons jamais isolé d'α-cétophosphate isomère que nous aurions facilement mis en évidence par RMN, et pour les réactions où nous possédions le composé de référence, par chromatographie en phase gazeuse (cas du composé 2). Nous avons vérifié simultanément que nous n'obtenions pas d'aldéhydes α-éthyléniques comme sous produits de la réaction.

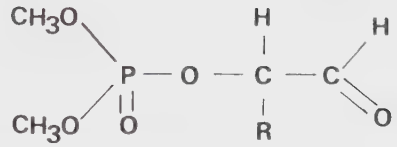
Le tableau I résume les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques et les rendements des α-aldophosphates obtenus. La réaction est conduite dans un solvant à forte constante diélectrique. Afin d'éviter toute réaction de polymérisation tant au niveau de l'aldéhyde α-bromé de départ que de celui de l'α-aldophosphate formé, il est préférable d'opérer à des températures pas trop élevées, l'acétonitrile de par son faible point d'ébullition (85°C) nous est apparu comme le solvant le plus intéressant. D'autres solvants comme le N,N-diméthylformamide (DMF), diméthylsulfoxyde (DMSO) hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) ne permettaient pas une bonne séparation de l'α-aldophosphate par distillation.

III. DISCUSSION DES RESULTATS

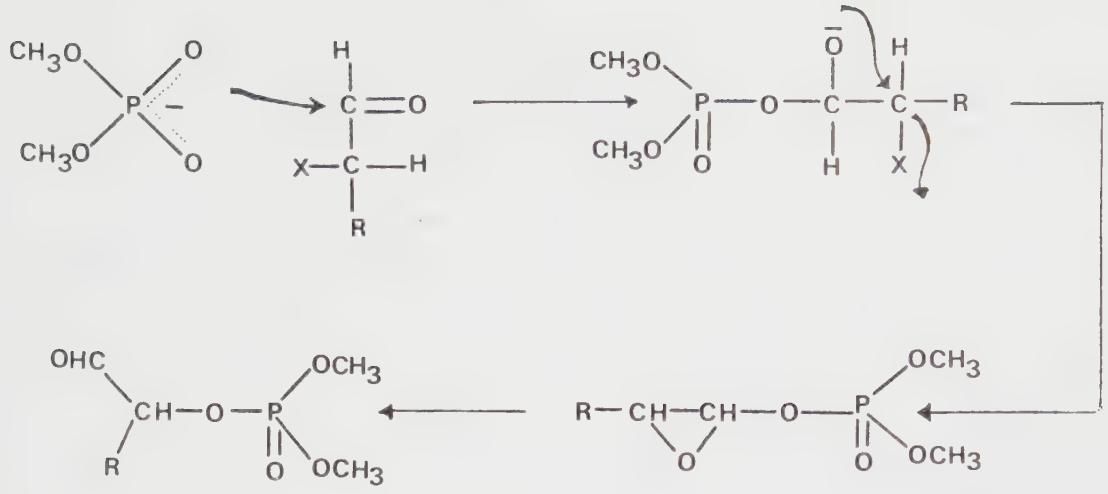
Dans cette réaction, il paraît normal d'envisager deux sites d'attaque possibles :

a) Soit l'attaque sur le groupement carbonyle, qui est celle la plus fréquemment rencontrée avec les divers réactifs nucléophiles utilisés jusqu'à présent, ce qui conduirait ici aux étapes suivantes :

TABLEAU I

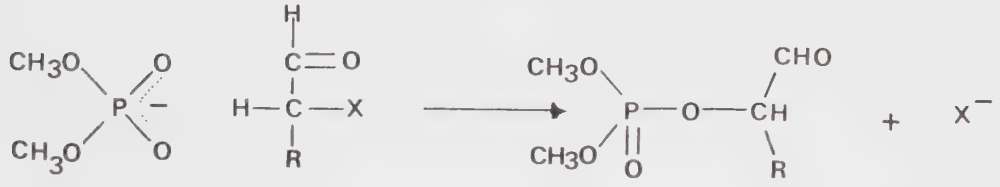


N°	R	Formule brute	Temps de chauffage à 60°C	Rdt %	Eb °C P mmHg	n_D^t	ANALYSE			
								C	H	P
1	H	$C_4H_9O_5P$	1h	50	83 0,05	1,4491 23	Calc.%	28,57	5,96	17,42
							Tr.%	28,75	5,44	17,29
2	méthyl	$C_5H_{11}O_5P$	1h	55	86 0,01	1,4646 24	Calc.%	33,00	6,04	17,05
							Tr.%	34,23	5,70	17,20
3	éthyl	$C_6H_{13}O_5P$	1h	64	90-91 0,01	1,4314 23	Calc.%	36,74	6,63	15,30
							Tr.%	36,79	6,70	15,14
4	n-propyl	$C_7H_{15}O_5P$	1h	66	101 0,01	1,4280 23	Calc.%	40,00	7,14	14,76
							Tr.%	40,11	7,13	14,43
5	n-butyl	$C_8H_{17}O_5P$	1h	56	107-108 0,05	1,4285 24	Calc.%	43,10	7,60	13,70
							Tr.%	43,65	7,75	13,18
6	n-pentyl	$C_9H_{19}O_5P$	1h	60	112 0,01	1,4328 23	Calc.%	45,37	7,98	13,02
							Tr.%	45,75	8,07	13,36
7	n-hexyl	$C_{10}H_{21}O_5P$	1h	60	115-116 0,01	1,4393 23	Calc.%	47,85	8,33	12,30
							Tr.%	47,82	8,68	12,07



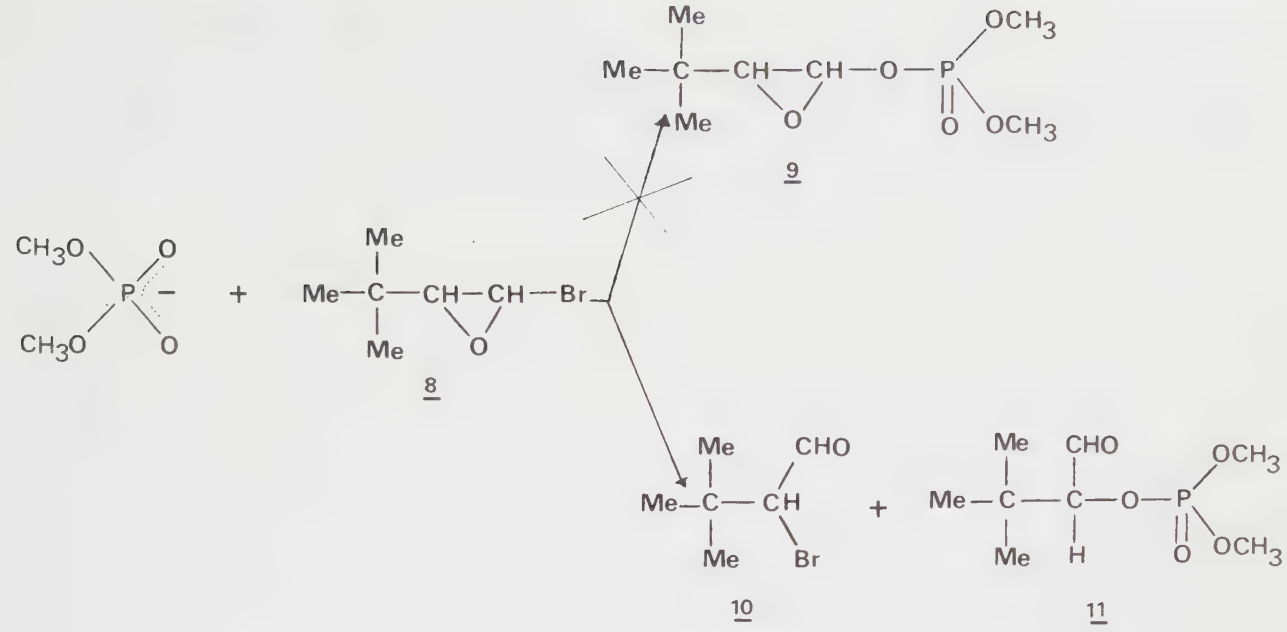
Dans ce cas on s'arrêterait à l'α-aldophosphate qui serait stable dans les conditions opératoires.

b) Soit la substitution nucléophile directe au niveau de l'atome de carbone supportant l'halogène

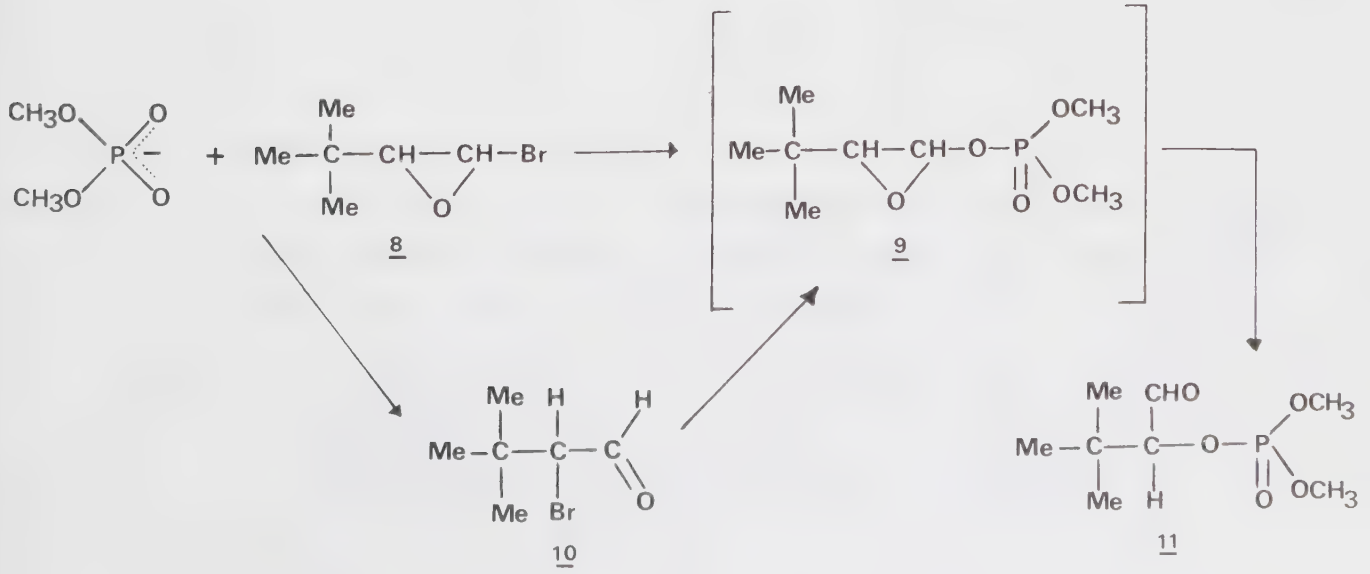


Le choix entre ces deux mécanismes apparaît difficile à faire. N'ayant jamais isolé d'intermédiaire de type oxirannique, analogue à ceux formés lors de l'attaque des anions méthylate et acétate sur des aldéhydes linéaires α-halogénés, nous avons essayé d'obtenir des phosphates oxiranniques pour essayer de lever cette ambiguité.

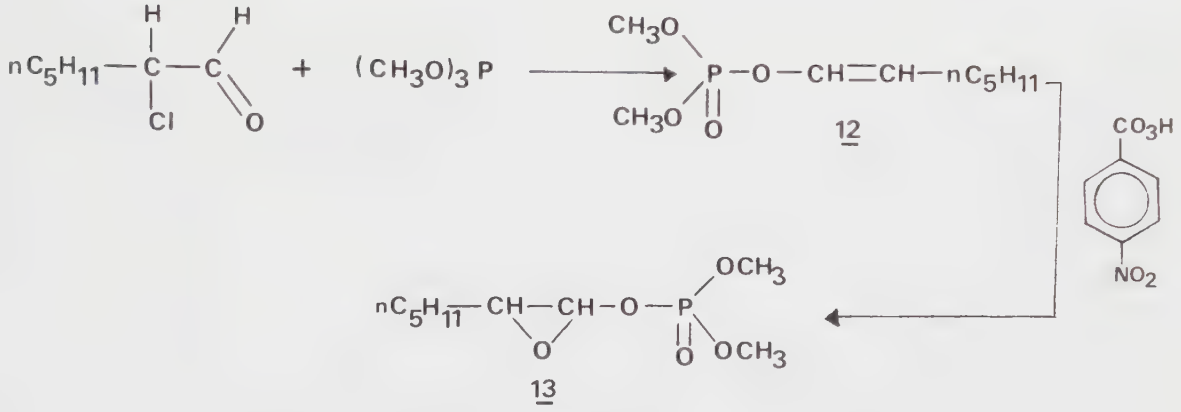
Dans un premier temps, nous avons essayé de préparer le {diméthyl-3,3 époxy-1,2}-butylphosphate diméthylique 9, en faisant agir dans des conditions opératoires identiques à celles décrites dans le deuxième paragraphe le phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium sur le bromo-1 diméthyl-3,3 époxy-1,2 butane 8 préparé selon la méthode décrite par DUHAMEL (14).



Dans ce cas, nous n'avons pu obtenir l'époxyphosphate 9 mais isolons par distillation et identifions par RMN le diméthyl-3,3 bromo-2 butanal-1 10 et le {diméthyl-2,2 formyl-1}-propyl phosphate diméthylique 11. Ce qui prouve que dans ces conditions opératoires l'époxyde α-halogéné 8 s'isomérise en aldéhyde α-halogéné 10; l'α-aldophosphate 11 peut alors se former soit directement à partir de l'époxyde α-halogéné 8 soit à partir de l'aldéhyde α-bromé 10.

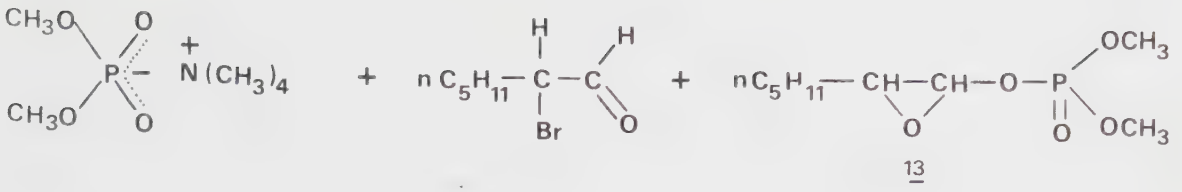


Devant cet échec, nous avons envisagé une autre voie et réussi à préparer l'{époxy-1,2}-heptyl phosphate diméthylique 13 par époxydation directe du {pentyl-2}vinylphosphate diméthylique 12 à l'aide de l'acide p-nitroperbenzoïque (15,16). Le processus réactionnel est le suivant :

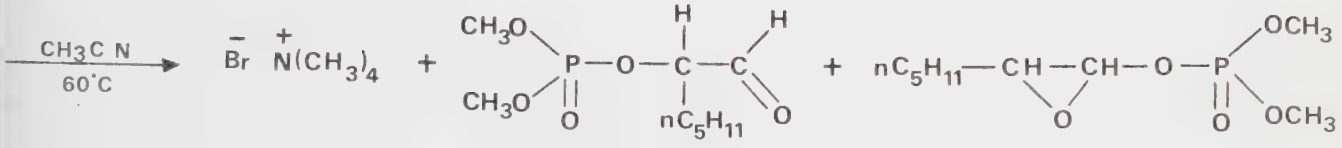


La distillation de cet époxyphosphate 13 provoque en partie le passage à l'α-aldophosphate correspondant ce qui semblait indiquer que cet époxyphosphate 13 pouvait être un intermédiaire dans notre réaction et donc un argument en faveur d'une attaque du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium sur la fonction carbonyle de l'aldéhyde α-halogéné. Cependant la réaction suivante allait rendre caduque cette hypothèse. En effet, nous avons fait réagir l'α-bromoheptanal et le phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium en présence d'une quantité d'{époxy-1,2}-heptylphosphate diméthylique dans des conditions expérimentales identiques à celles décrites dans le paragraphe 2.

Après chauffage vers 60°C pendant 40 mn environ, on laisse revenir la solution à température ambiante. On constate alors, par chromatographie en phase vapeur que l'aldéhyde α-bromé a totalement disparu. Le spectre de RMN du produit brut avant distillation indique qu'à côté de l'α-aldophosphate 6 formé on retrouve la même quantité d'époxyphosphate 13 mis en réaction. Ce qui tend à démontrer que l'{époxy-1,2}-heptylphosphate diméthylique 13 n'est pas un intermédiaire de notre réaction dans ces conditions expérimentales.



13



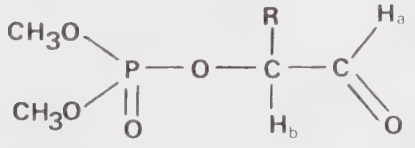
6 13

Ce qui constitue un argument en faveur d'une attaque de l'anion phosphate diméthylique sur l'atome de carbone supportant l'atome d'halogène.

IV. ETUDE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE LA STRUCTURE DES α-ALDOPHOSPHATES

1. Généralités

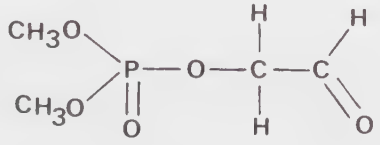
Lorsqu'on examine attentivement le spectre de résonance magnétique nucléaire d'un α-aldophosphate du type



enregistré dans des solvants usuels tels que CCl_4 ou $CDCl_3$, deux faits importants sont à noter,

- d'une part la faible constante de couplage entre les protons H_a et H_b (J = 0,6 Hz), par rapport à celle observée dans le cas des aldéhydes α-halogénés correspondants (J = 2,88 Hz);

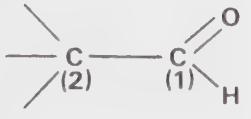
- d'autre part les deux groupements méthoxylés fixés sur l'atome de phosphore apparaissent comme magnétiquement non-équivalents, même dans le cas où le groupement R est l'atome d'hydrogène (1).



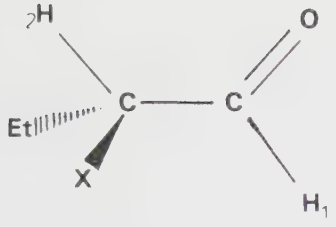
(1)

Ces deux constatations sont à l'origine de cette étude. La recherche des causes de ces particularités permettrait peut être d'obtenir des informations sur la structure de ces composés : structure qui pourra rendre compte de la réactivité chimique de ces produits.

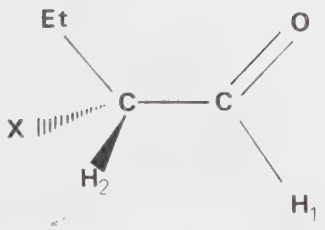
L'examen bibliographique montre de nombreux travaux concernant des études structurales par RMN des aldéhydes α-halogénés (17-21). Dans un travail récent, EWING (22) étudie les conformations des α-halogénoburyraldéhydes, en considérant comme hypothèse de travail une barrière de rotation d'ordre 3 autour de la liaison C_1-C_2.



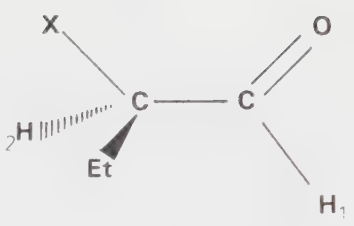
qui le conduit à considérer les trois formes stables suivantes :



[t]



[g]



[g']

En désignant par y_1, y_2, y_3 les fractions de population de ces trois rotamères, la constante de couplage observée n'est autre que la somme des constantes de couplage de la forme trans (t) et des deux formes gauches (g) et (g').

$$(1) \quad J = y_1 J_t + y_2 J_g + y_3 J_{g'}$$

Cette équation peut se simplifier, en considérant que les couplages J_g et $J_{g'}$ sont égaux. Cette simplification ne conduit pas à une erreur appréciable sur la valeur de J, puisque les couplages J gauche sont généralement faibles ≃ (0,5 Hz).

En appelant y la fraction de population du rotamère (t) l'équation (1) peut s'écrire :

$$(2) \quad J = y J_t + (1-y) J_{g'}$$

Par enregistrement des spectres des α-halogénobutyraldéhydes à différentes températures dans un même solvant, on observe que la constante J trouvée tend vers une valeur limite, déterminée par extrapolation à température infinie. Pour cette valeur limite de J, les proportions des rotamères g et t sont approximativement égales. La constante de couplage J est donnée par l'équation

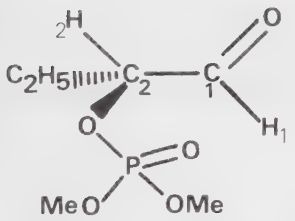
$$(3) \quad J = \frac{J_t + 2 J_g}{3}$$

EWING a trouvé comme valeur limite de J, respectivement pour l'α-chlorobutyraldéhyde et l'α-bromobutyraldéhyde 2,4 Hz et 2,8 Hz.

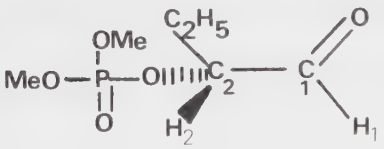
Les valeurs de J_g utilisées par l'auteur, sont celles données par KARABATSOS (19) pour l'α-chloroacétaldéhyde et l'α-bromoacétaldéhyde. Sachant que $J_t > J_g$, les valeurs de J_g correspondent aux plus faibles valeurs observées après variation de température et de solvant. Ces valeurs sont respectivement de 0,3 Hz et de 0,5 Hz (valeurs observées dans l'acétonitrile à -30°C). A partir de ces valeurs, et des équations (2) et (3), il est possible de calculer d'une part les valeurs des constantes J_t et d'autre part les pourcentages des différentes rotamères (t,g,g').

2. Résultats expérimentaux et discussion

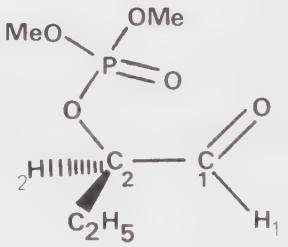
L'extension du calcul de EWING aux dérivés α-aldophosphates nous a conduit dans un premier temps à envisager une barrière de rotation d'ordre 3 autour de la liaison C_1-C_2, qui implique la considération des 3 rotamères t,g,g' suivants :



[t]



[g]



[g']

Nous avons mesuré les constantes de couplages H_1H_2 en faisant varier d'une part la température et d'autre part la polarité du solvant. Dans les tableaux IV et V sont données respectivement les différentes valeurs des constantes de couplage observées dans le cas du (formyl-1)propyl - phosphate diméthylique, et dans le cas d'α-bromobutyraldéhyde (figures 1 et 2, pages 17,18).

Figure 1

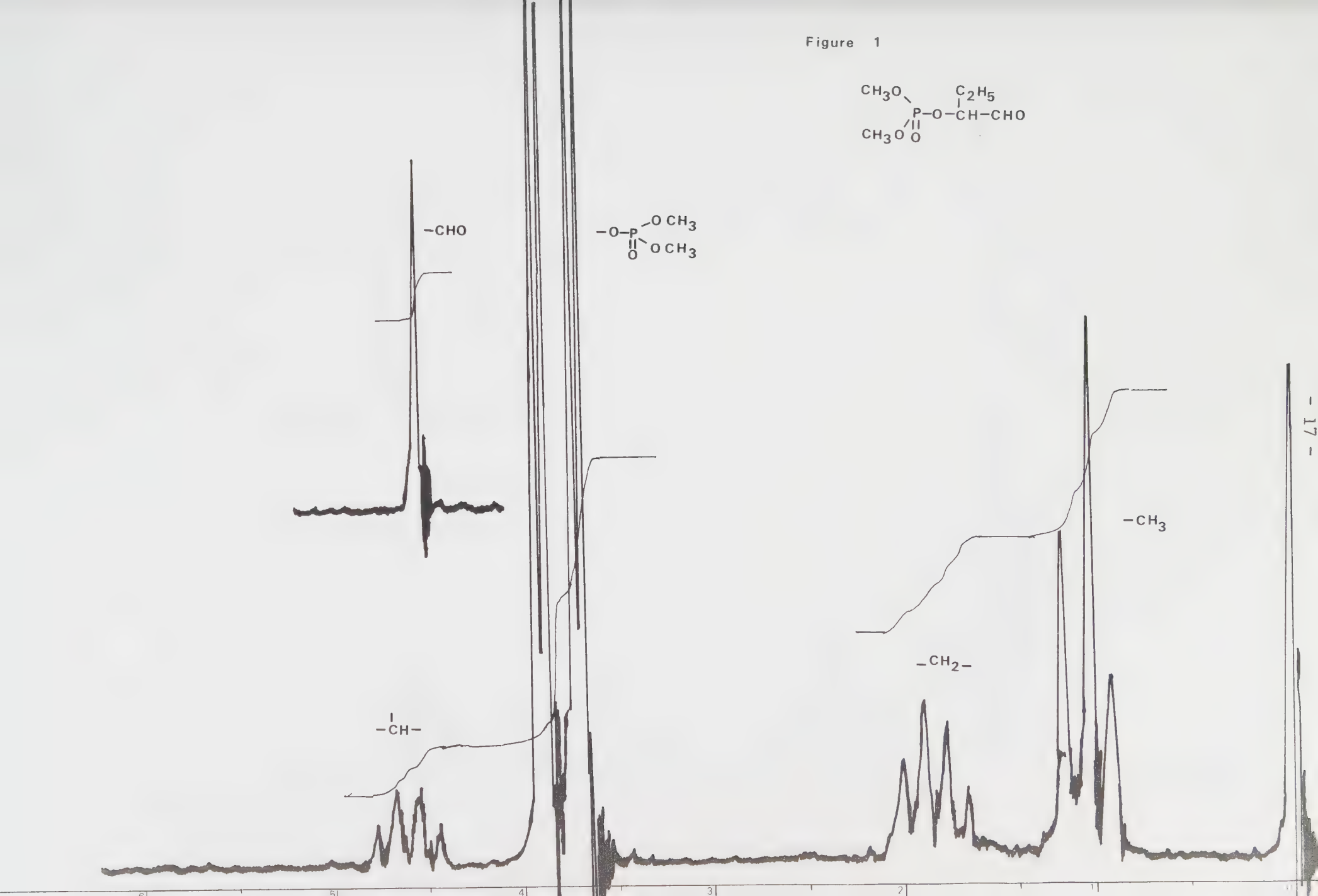


Figure 2

$C_2H_5\underset{\underset{Br}{|}}{CH}-CHO$

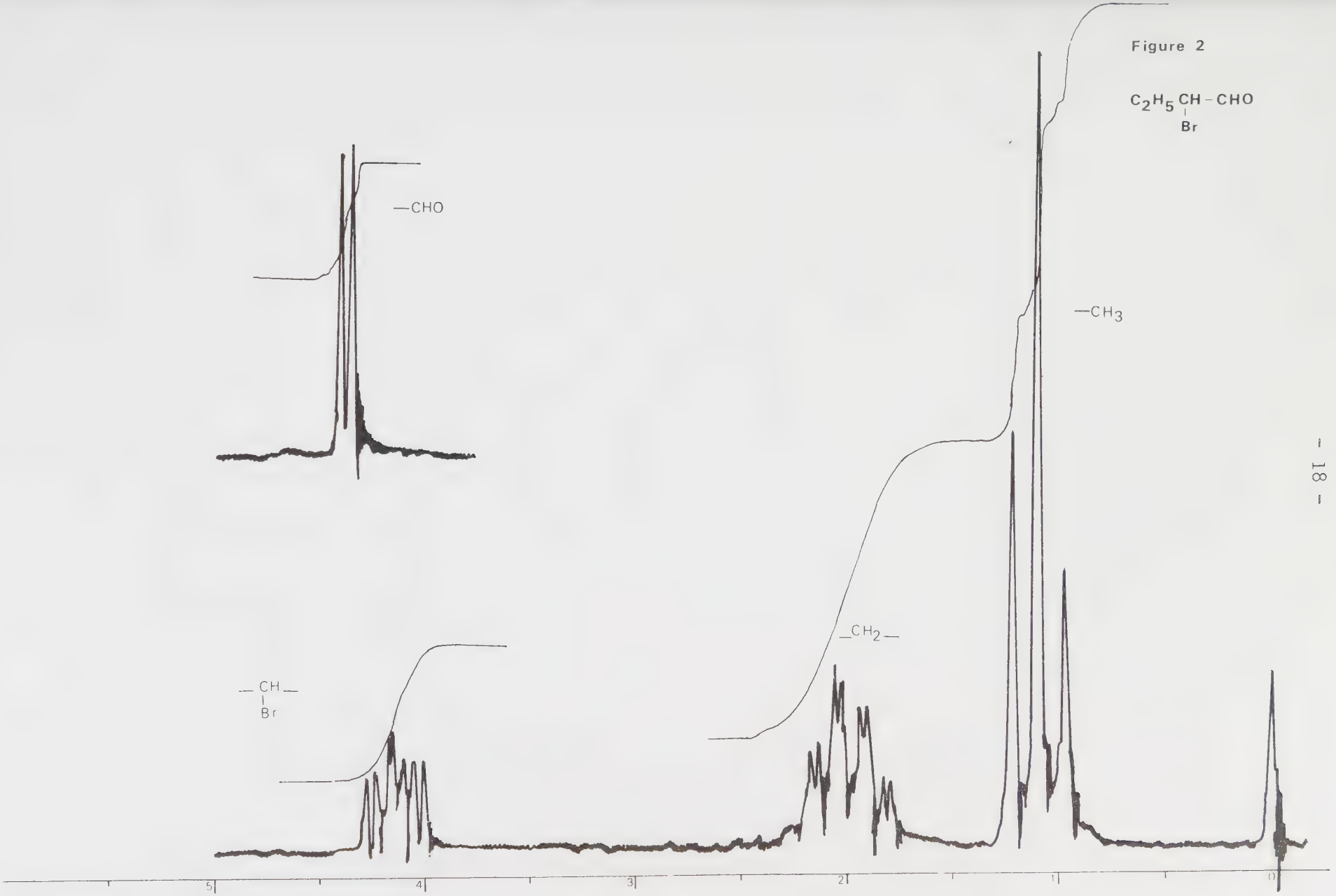
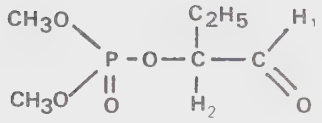


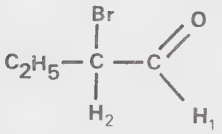
TABLEAU IV



Solvant	Température °C			
	- 50	- 16	22	58
CCl_4	-	-	0,6	-
$CDCl_3$	0,6	0,7	0,7	0,7
DMSO	-	-	0,4	0,7

Valeurs de $J_{H_1H_2}$ en Hz.

TABLEAU V



Solvant	Température °C				
	- 52	- 23	25	58	85
CCl_4 *	-	-	2,55	-	-
$CDCl_3$ *	2,95	2,95	2,88	2,84	2,80
DMSO *	-	-	1,98	-	-

* Valeurs de $J_{H_1H_2}$ en Hz données par EWING (22).

Précisons que les valeurs des constantes de couplage indiquées dans le tableau IV sont données avec une précision de l'ordre de ± 0,2 Hz (appareil enregistreur JEOL,C 60 HL), tandis que les valeurs données par EWING dans le tableau V sont données avec une précision de ± 0,08 Hz (appareil JEOL,MH,100).

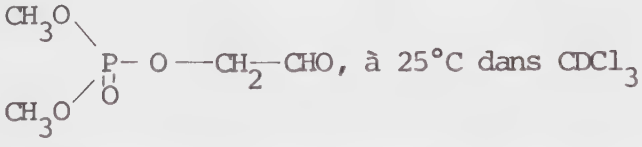
Le choix des solvants utilisés a été motivé par le fait que dans le cas de l'α-bromobutyraldéhyde, les plus grandes variations de constante de couplage ont été observées entre le deutérochloroforme et le diméthylsulfoxyde deutérié :

- à 25°C dans le cas de $C_2H_5CHBrCHO$ $J_{H_1H_2}$ = 2,88 Hz ($CDCl_3$)

- " " " $J_{H_1H_2}$ = 1,98 Hz (CD_3SO)

Dans le cas du (formyl-1)propyl phosphate diméthylique, la variation de constante de couplage entre ces deux mêmes solvants ($CDCl_3$, (CD_3SO) étant relativement faible (≃0,3 Hz), l'étude dans des solvants de polarité intermédiaire (CD_3CN,$(CD_3)_2CO$,C_6D_{16}) ne présentait pas d'intérêt.

Pour calculer le pourcentage de population des divers rotamères, il fallait déterminer les valeurs de J_g et de J_t. De même que EWING a utilisé pour J_g la plus faible valeur de constante de couplage observée dans le cas de l'α-chloroacétaldéhyde (0,6 Hz à -30°C dans le cas de CD_3CN), nous avons utilisé la valeur 0,6 Hz mesurée à partir du spectre de l'oxo-2 éthyl phosphate diméthylique



CH_3O, CH_3O, $P(=O)-O-CH_2-CHO$, à 25°C dans $CDCl_3$

Dans des conditions de basse température, et de solvant plus polaire, la valeur observée aurait été légèrement plus faible et donc très voisine de la valeur de J_g mesurée dans le cas du chloroacétaldéhyde. En ce qui concerne la valeur de J_t nous avons utilisé la valeur calculée par KARABATSOS, dans le cas de l'α-chlorobutylaldéhyde (7,6 Hz) ; en effet ABRAHAM (23) a montré que les constantes de couplage J_g et J_t augmentent ou diminuent avec l'électronégativité du substituant X en α du groupe carbonyle. Or la valeur

de l'électronégativité du groupement phosphate diméthylique $(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O-$ calculée par BELL, HERSLER, TANNENBAUM et GOLDENSON (24) est de l'ordre de 3,0, c'est-à-dire tout à fait comparable à celle du chlore dans l'échelle d'électronégativité de PAULING (25); ce qui permet de justifier l'emploi de cette valeur dans notre raisonnement.

La résolution de l'équation (2) à partir des valeurs de J_g = 0,6 Hz et J_t = 7,6 Hz.

$$J = y\,J_t + (1-y)J_g \quad (2)$$

y représentant la fraction rotamère t.

J = 0,7 Hz, valeur observée dans $CDCl_3$ à 25°C.

y ≃ 3%

Cette valeur de 3% loin d'être rigoureuse, confirme le pourcentage négligeable de forme trans par rapport aux pourcentages de forme gauche.Par comparaison au pourcentage de forme trans calculée dans le cas d'α-chlorobutyraldéhyde (32), il est possible d'envisager soit la présence simultanée des 2 formes g et g', soit une seule de ces 2 formes, et l'équation (2) se réduisant à

$$J_{obs} = \frac{2\,J_g}{2} = J = J_g.$$

Analysons maintenant les spectres d'α-aldophosphates dans la région de 3 à 5 10^{-6},on remarque que les deux groupements méthoxylés fixés sur l'atome de phosphore ne présentent pas le même déplacement chimique. Dans le tableau VI sont réunies les différentes valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage pour les différents α-aldophosphates étudiés.

Le découplage hétéronucléaire par irradiation de l'atome de phosphore à l'aide d'un découpleur hétéronucléaire JEOL (JNM,SD,HC) a permis de confirmer la non-équivalence magnétique des deux groupements méthoxylés. En effet, les protons du groupement CH_3O couplés à l'atome de phosphore, à travers l'oxygène, apparaissent sous forme de 2 doublets. Après irradiation de l'atome de phosphore, le couplage H-C-O-P est détruit, on ne devrait observer qu'un seul signal si les 2 groupements méthoxylés étaient magnétiquement équivalents, or on constate la présence de 2 signaux, chaque signal apparaissant sous la forme d'un singulet, caractérisant les protons de chaque groupement CH_3-O (figures 3 et 4,pages 22,23).

Figure 3

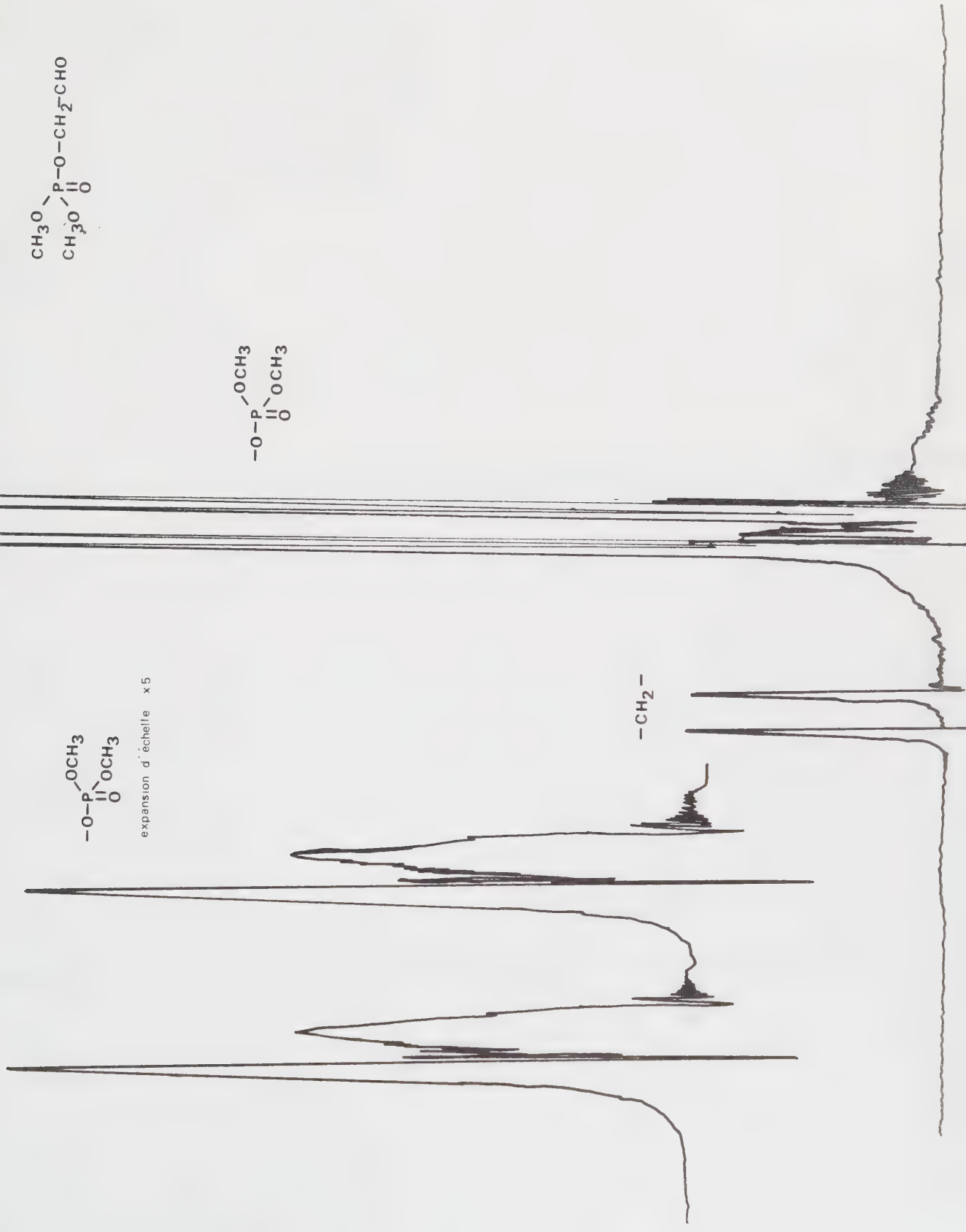
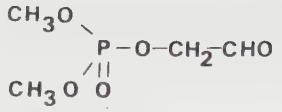

CH_3O
CH_3O
P
O
O
CH_2
CHO
$-O-P(OCH_3)(=O)OCH_3$
$-O-P(OCH_3)(=O)OCH_3$
expansion d'échelle x5
$-CH_2-$

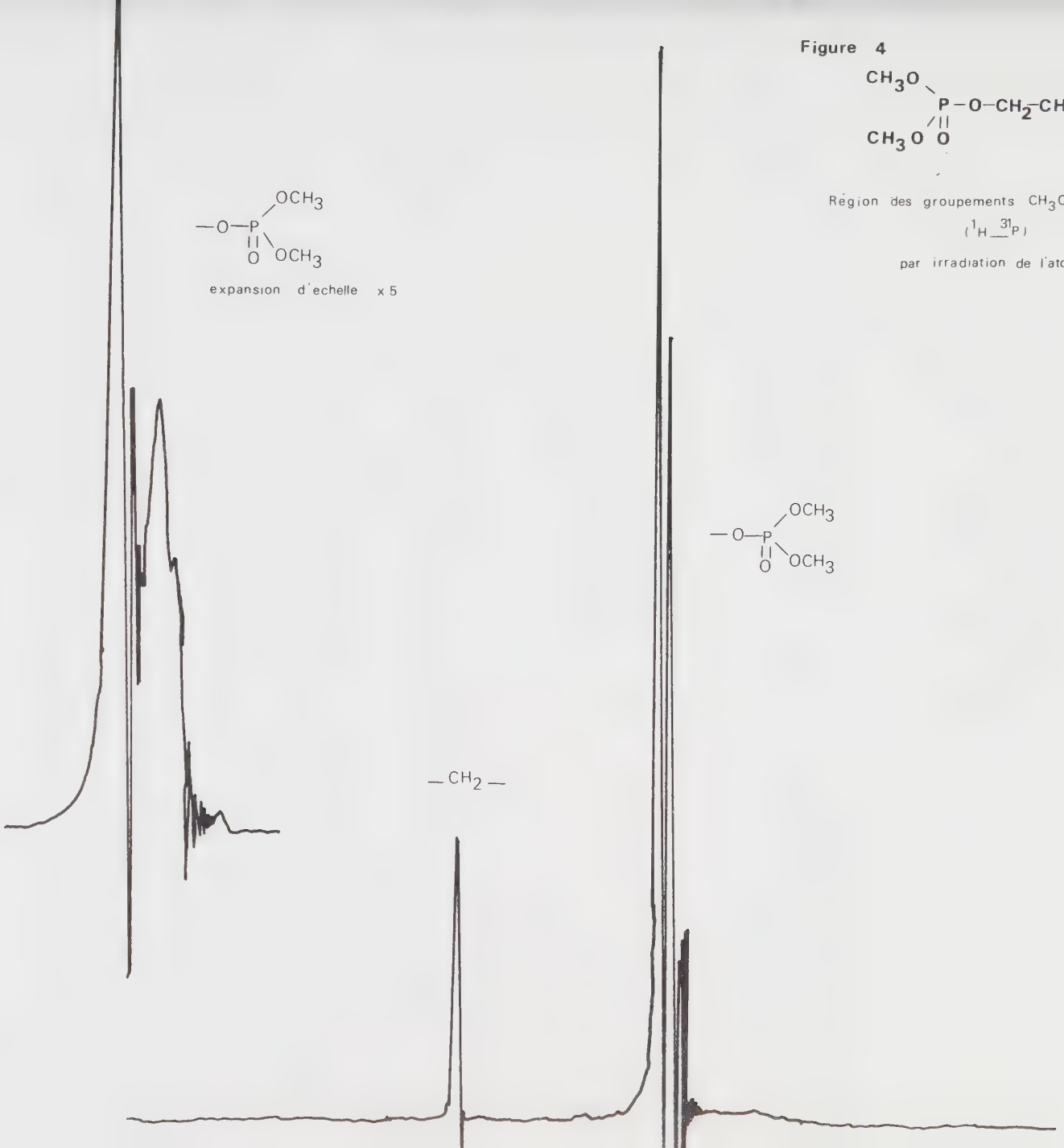
Figure 4



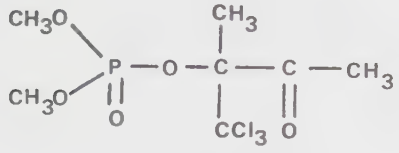
Région des groupements CH_3O apres découplage hétéro nucléaire (^1H—^{31}P)

par irradiation de l'atome de Phosphore

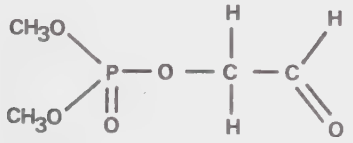
expansion d'echelle x 5



Ce type de non-équivalence a été observé par BENTRUDE (26) dans le cas de cétophosphate mixte (figure 5a, page 25).



L'auteur attribue cette non-équivalence ($\Delta\delta$ = 4 Hz) à la présence d'un carbone asymétrique dans la molécule. Cependant, si l'on examine le spectre de l'α-aldophosphate n° 1



on remarque que ce composé ne possède pas de carbone asymétrique, et l'on observe néanmoins, une non-équivalence des 2 groupements CH_3O, de l'ordre de 2,5 Hz.

Il semble que la présence d'un centre achiral dans la molécule ne soit pas nécessaire, bien que suffisante pour engendrer une non-équivalence. Nous avons remarqué aussi que la non-équivalence $\Delta\delta$ des 2 groupements méthoxylés fixés sur l'atome de phosphore diminue lorsque on élève la température, comme dans les cas connus d'empêchement à la libre rotation (27,28). Citons en exemple le cas de la rotation empêchée autour de la liaison P-N par chélation du proton fixé sur l'atome d'azote, et l'oxygène du groupement phosphoryle dans le cas du phosphoramide (39) (figure 5b,page 25).

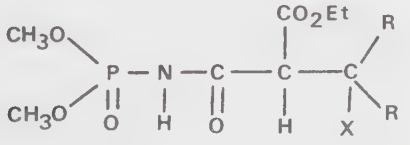
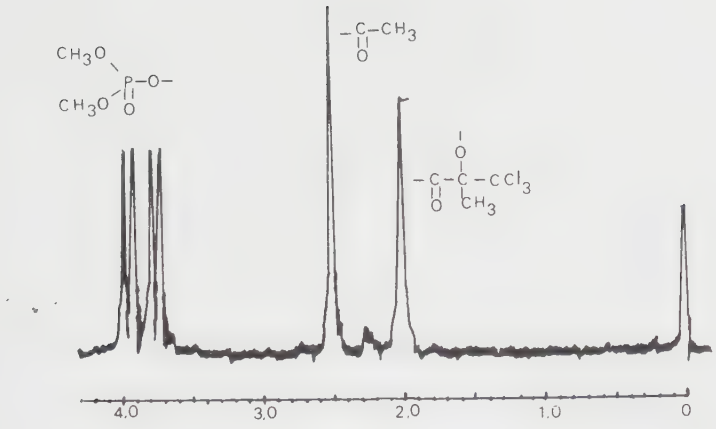
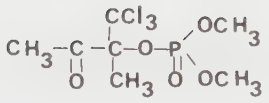


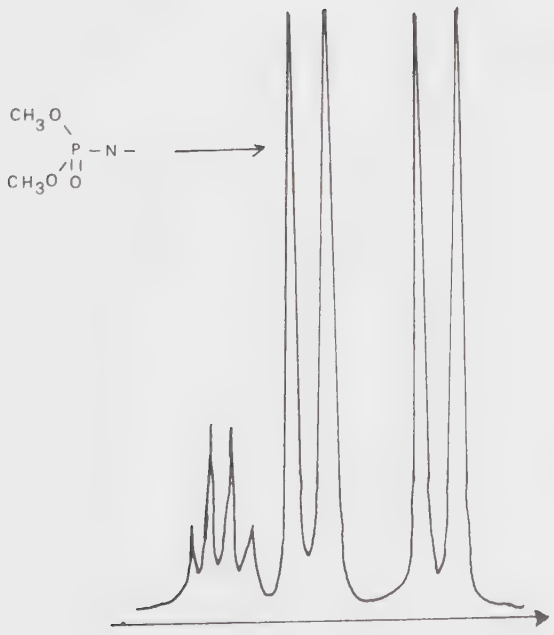
Figure 5a

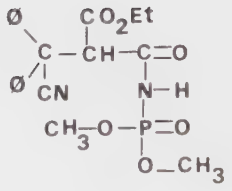




• W.G BENTRUDE. J amer. chem. Soc., 1965, 57, 4026

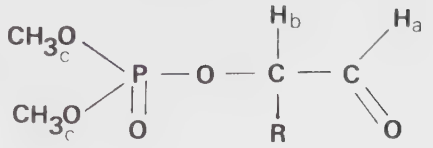
Figure 5b





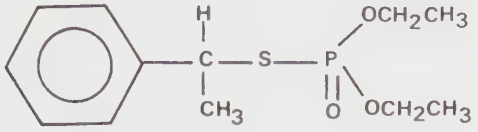
•R. LEBLANC, Thèse, Rennes 1969

TABLEAU VI

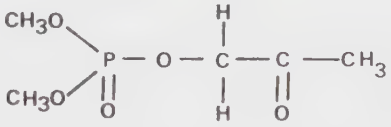


N°	R	δ_{H_a} 10^6	δ_{H_b} 10^6	δ_{H_c} 10^6	J_{H_c-P} Hz	J_{H_b-P} Hz
1	H	9,63 (S)	4,68 (D)	3,81 (D) 3,77 (D)	10,9	10,5
2	$-CH_3$	9,28 (S)	3,95 (M)	3,75 (D) 3,70 (D)	11,2	"
3	$-C_2H_5$	9,50 (S)	4,62 (M)	3,81 (D) 3,78 (D)	10,8	"
4	$-nC_3H_7$	9,61 (S)	4,68 (M)	3,83 (D) 3,80 (D)	10,5	"
5	$-nC_4H_9$	9,55 (S)	4,68 (M)	3,83 (D) 3,80 (D)	10,5	"
6	$-nC_5H_{11}$	9,63 (S)	4,63 (M)	3,82 (D) 3,80 (D)	10,5	"
7	$-nC_6H_{13}$	9,58 (S)	6,65 (M)	3,83 (D) 3,80 (D)	10,5	"

par opposition aux résultats de MOEN et MUELLER (30) qui ont observé que la non-équivalence magnétique ($\Delta\delta$ = 5 Hz dans $CDCl_3$) des méthyles d'un thiophosphate d'éthyle



augmente lorsque la température s'élève, ce qui exclut une rotation empêchée autour de la liaison P-O ou P-S. Enfin, nous avons pu constater que l'acétone phosphate diméthylique (figure 6, page 28).



ne présentait pas de non-équivalence des groupements méthoxylés CH_3O.

Cette remarque peut s'interpréter par le fait que le carbonyle d'une fonction cétone est moins électrophile que celui d'une fonction aldéhyde, les groupements alkyles exercent un léger afflux d'électrons (+I) par rapport à l'hydrogène ; l'interaction "dipôle-dipôle" entre le carbonyle aldéhydique et le groupement phosphoryle sera plus marquée dans le cas des α-aldophosphates que dans celui des cétophosphates.

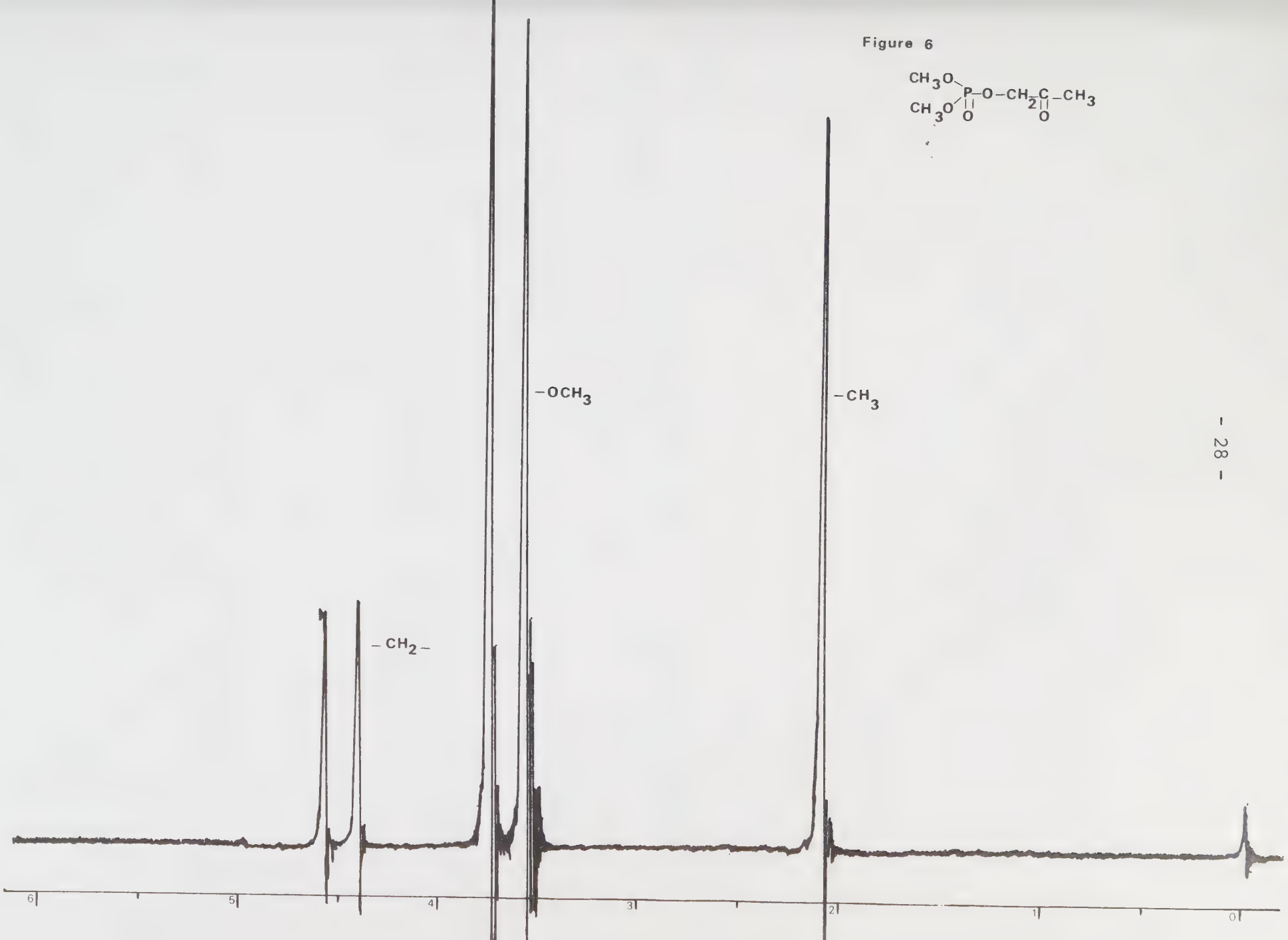
La synthèse de ces différentes observations, nous a conduit à envisager l'hypothèse d'une conformation privilégiée des α-aldophosphates.

Conformation dans laquelle, les 2 dipôles

$$\overset{\delta+\ \delta-}{C = O} \quad \text{et} \quad \overset{\delta+\ \delta-}{P = O}$$

s'orienterait de façon à réduire au minimum la répulsion comme le montre la figure 7, page 29).

Figure 6



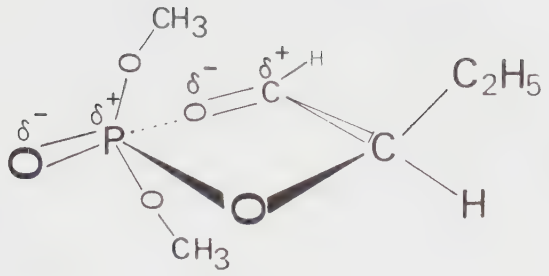


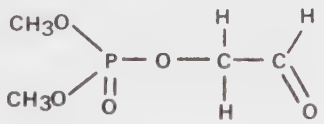
Figure 7

Si cette conformation :

- rend compte de la faible valeur de la constante de couplage entre le proton aldéhydique et le proton en α du groupement carbonyle (l'angle dièdre de ces 2 protons serait de l'ordre de 30°),

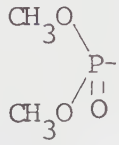
- explique la diminution de la non-équivalence des 2 groupements méthoxylés fixés sur l'atome de phosphore lorsqu'on élève la température (rotation empêchée autour de la liaison P — O (↻ C),

en revanche, cette conformation ne permet pas d'expliquer la non-équivalence magnétique des 2 groupements méthoxylés fixés sur l'atome de phosphore observée dans le cas de l'oxo-2 éthylphosphate diméthylique

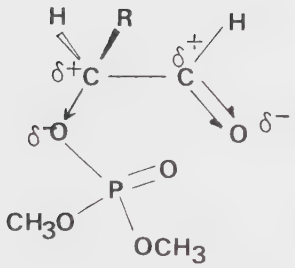


Néanmoins dans le prochain chapitre traitant de la réactivité des α-aldophosphates, nous apporterons un argument supplémentaire qui accrédite l'hypothèse de la conformation privilégiée envisagée. En effet, l'action du méthylate de sodium sur des α-aldophosphates conduit aux époxyéthers avec une stéréosélectivité en époxyéther cis alors que l'action du méthylate de sodium sur les aldéhydes α-halogénés correspondants dans des conditions opératoires identiques conduit aux époxyéthers avec une stéréosélectivité en époxyéther trans. Nous verrons qu'une explication de

cette quasi stéréospécificité peut être trouvée à partir de la conformation privilégiée des α-aldophosphates avancée en hypothèse dans laquelle le carbonyle et le groupement



sont cis anti-parallèles.



PARTIE EXPERIMENTALE

REMARQUES GENERALES

La structure des composés synthétisés a été confirmée

- Par spectrométrie infrarouge à l'aide d'un appareil PERKIN-ELMER modèle 257; en film mince entre deux lames de NaCl (précision de l'appareil : région 4000-2000 cm^{-1} ± 5 cm^{-1}; 2000-625 ± 2,5 cm^{-1}). On note pour l'absorption : F = forte intensité; m = moyenne intensité; f = faible intensité. Seule la position des bandes fonctionnelles est indiquée.

- Par résonance magnétique nucléaire, en solution dans divers solvants ($CDCl_3$, CCl_4, $(CD_3)_2SO$,...) à l'aide des appareils JEOL C60 HL et MH 100, en prenant comme référence interne le triméthylsilane (TMS) $\delta = 0$. Les déplacements chimiques sont exprimés en $\delta \times 10^6$. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

- Par analyses centésimales effectuées par le service central de microanalyse du C.N.R.S.

La pureté des produits a été contrôlée par chromatographie en phase gazeuse dans les conditions suivantes :

- appareil GIRDEL 75-FD-1 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un programmateur de température 75-PT-1, en utilisant l'azote comme gaz vecteur.

Les caractéristiques de la colonne utilisée sont les suivantes :

- colonne : longueur 3m; diamètre : 3 mm;
- phase fixe : chromosorb W-HMDS 80-100 mesh.;
- phase stationnaire : polymère de méthylsilicone SE 30 10%.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un banc KOFLER et ne sont pas corrigés.

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE I

A. PRÉPARATION DES ALDEHYDES α-HALOGENES LINEAIRES

Nous avons utilisé, pour les aldéhydes C_6 à C_8 la méthode de CHAMBERLAIN (31), généralisée par ELKIK (32), qui consiste à bromer l'aldéhyde dans le N-N-diméthylformamide en présence d'acide paratoluène sulfonique.

Nous avons préféré la méthode de YANOVSKAYA et TERENT'EV (33) modifiée par POITE et METZGER (34) dans le cas d'aldéhydes à chaîne plus courte, qui fournit de meilleurs rendements en produit pur. Dans ce cas, l'aldéhyde α-bromé est obtenu par action du complexe dibromodioxanne sur l'aldéhyde linéaire en utilisant comme solvant le chlorure de méthylène.

a) Méthode de YANOVSKAYA et TERENT'EV modifiée par POITE et METZGER

1. Préparation du complexe dibromodioxanne

On opère sous une hotte. Dans un bécher de 4 litres refroidi extérieurement par de la glace, on place 500g, soit 490 cm^3 (2,84 moles) de dioxanne pur. On ajoute assez rapidement 950g (quantité théorique = 910g) de brome en agitant énergiquement. La réaction est exothermique. On précipite alors le mélange encore chaud et liquide dans 2 litres d'eau et de glace pilée en agitant fortement. Le produit précipite sous forme de petits cristaux jaunes. Il est essoré (Rdt.% = 95). Pour l'obtenir tout à fait sec, on le lave au méthanol glacé puis à l'éther froid (F°C = 60).

2. Bromation des aldéhydes (opération sur 0,5M)

On utilise un ballon de 500 cm^3 à 3 tubulures, muni d'un agitateur efficace, d'un thermomètre et d'un tubulure entonnoir pour l'admission de solide. Dans ce ballon, on introduit 100 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre, puis 0,5 mole d'aldéhyde fraîchement distillé. On ajoute à température ordinaire

une petite portion de dibromure de dioxanne pour induire la réaction. On constate une décoloration immédiate et une élévation de température. On refroidit par un mélange glace-sel. Le reste du dibromure de dioxanne (130g) est additionné par petites portions de façon à maintenir une température de 0°C. Cette addition dure environ 1h. On laisse le mélange réactionnel sous agitation, puis on additionne rapidement une solution saturée de carbonate de sodium. On laisse sous agitation 30 mn, puis on décante la couche organique, on lave à l'eau et on sèche sur sulfate de sodium anhydre.

On chasse ensuite le solvant, le produit brut est distillé rapidement sous vide réduit ; une redistillation est nécessaire. Dans le tableau II sont rassemblés les caractéristiques et les rendements des produits obtenus.

TABLEAU II

α-bromo aldéhydes	Rdt %	$Eb^{°C}_{P\ mmHg}$	Références
$BrCH_2CHO$	35	$99\text{-}100_{760}$	(36,36)
$CH_3CHBrCHO$	50	$104\text{-}106_{760}$	(34,36)
$CH_3CH_2CHBrCHO$	60	$44\text{-}66_{30}$	(34,36,37,38)
$CH_3(CH_2)_2CHBrCHO$	55	$59\text{-}60_{24}$	(36)

b) Méthode de CHAMBERLAIN, TRISTAM, UTNE et CHEMERDA

Cette méthode donne de bons résultats dans le cas d'aldéhydes à longues chaînes (C6).

Opération sur 0,5 M -

Dans un réacteur à 4 tubulures, muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on introduit 0,5 mole d'aldéhyde, 250 cm^3 de DMF anhydre. Par l'ampoule à brome, on additionne goutte à goutte une solution de 80g de brome dans 250 cm^3 de DMF. On maintient une température voisine de 20°C. La décoloration

rapide au début, se ralentit en fin d'addition. Cette opération dure environ 1h30. On laisse une nuit sous agitation, à température ambiante, puis on additionne 500 cm^3 d'eau; on décante et on extrait la phase aqueuse par 3 fois à l'éther. La solution éthérée est relavée par 3 fois 100 cm^3 d'eau, séchée sur SO_4Na_2 puis distillée.

Dans le tableau III sont rassemblés les caractéristiques et les rendements des composés obtenus.

TABLEAU III

α-bromo aldéhyde	Rdt %	$Eb^{\circ}C_{P\ mmHg}$	Références
$CH_3(CH_2)_3CHBrCHO$	70	$65\text{-}67_{15}$	(36)
$CH_3(CH_2)_4CHBrCHO$	65	$90\text{-}92_{15}$	(32,37,38)
$CH_3(CH_2)_5CHBrCHO$	67	$59\text{-}60_{0,01}$	(36)

B. PREPARATION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM

Méthode de CHABRIER (3)

Dans un réacteur de 1 litre, à une tubulure, on introduit 400g d'acétone fraîchement distillée, 132g de triméthylamine et 210g de triméthylphosphate anhydre. On laisse une nuit au repos à température ambiante, le phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium cristallise en masse. Les cristaux sont filtrés, séchés et conservés à l'abri de l'air. On obtient un rendement de 95% en produit pur (F = 215°C).

C. PREPARATION DES α-ALDOPHOSPHATES (1,2,3,4,5,6,7)

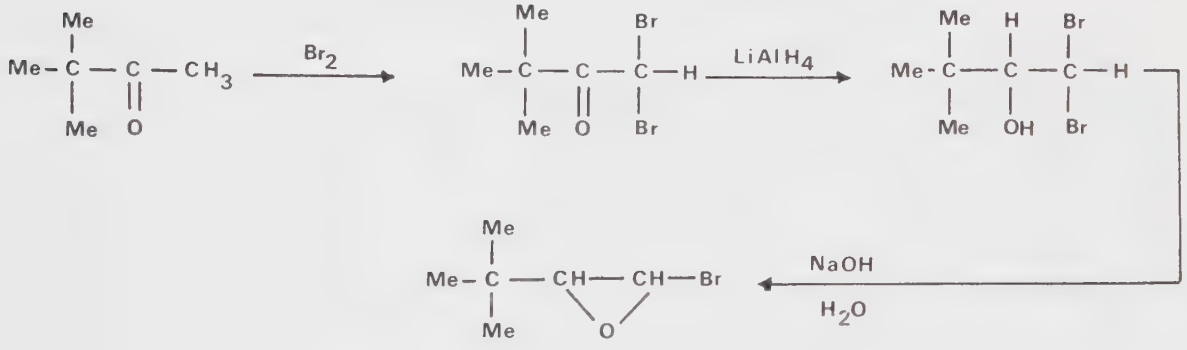
Opération sur 0,4 mole d'aldéhyde α-bromé.

Dans un réacteur à 3 tubulures muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$, on introduit 0,44 mole soit 88g de phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium que l'on recouvre

de 250 cm^3 d'acétonitrile fraîchement distillé. Cette opération doit se faire à l'abri de l'humidité. Par l'ampoule isobare, on additionne rapidement 0,4 mole d'aldéhyde α-bromé. On chauffe ensuite jusque vers 60°C pendant 1h environ. Dès que la solution est revenue à température ambiante, le précipité de bromure de tétraméthylammonium est filtré sur un poreux. Le solvant est ensuite évaporé sous vide, il reste un résidu huileux que l'on distille sous le vide de la pompe. A la fin de la distillation il reste 5 à 6g de produit résineux indistillable.

D. PREPARATION DU BROMO-1 DIMETHYL-3,3 EPOXY-1,2 BUTANE

Cet époxyde α-halogéné est préparé à partir de l'alcool dihalogéné correspondant, lui même obtenu à partir de la dibromo-1,1 diméthyl-3,3 butanone-2 selon la suite de réactions ci-après :



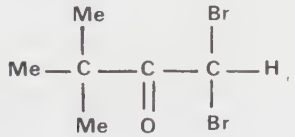
a) Préparation de la dibromo-1,1 diméthyl-3,3 butanone-2

Méthode de KRAVETS (39)

Dans un tricol de 500 cm^3 équipé d'un système d'agitation, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 0,4 mole de pinacolone fraîchement distillée diluée dans 72 cm^3 de dioxanne et 120 cm^3 d'éther anhydre.

On additionne quelques gouttes de brome, dès que la décoloration a lieu, l'addition de brome (0,8M) se poursuit lentement, en maintenant le mélange réactionnel à une température de 35-40°C. Dès que l'addition est

terminée, la solution est lavée successivement à l'eau, puis par une solution de bisulfite, enfin à nouveau à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur SO_4Na_2. Après évaporation des solvants, la dibromo-1,1 diméthyl-3,3 butanone cristallise. Rdt % = 85. F°C = 74.

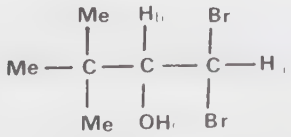


1) R.M.N. $\delta H_a\ 10^6 = 6,34$ (singulet)

2) I.R. $\nu_{C=O} = 1735\ cm^{-1}$ (nujol)

b) Préparation du dibromo-1,1 diméthyl-3,3 butanol-2

Dans un tricol de 250 cm^3, équipé d'un système d'agitation, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on introduit 5,25g de $LiAlH_4$, titrant 70% dans 115 cm^3 d'éther anhydre, par l'ampoule à brome on additionne 90g (0,3M) de dibromopinacolone dissoute dans 150 cm^3 d'éther anhydre. Pendant l'addition la solution est maintenue entre -5 et 0°C. On maintient cette température pendant 1 heure, puis on hydrolyse par une solution de H_2SO_4 à 20% refroidie vers 0°C, extrait trois fois à l'éther. La phase éthérée est lavée par une solution de CO_3Na_2 à 10%, puis à l'eau, puis séchée sur $MgSO_4$. On évapore le solvant, l'alcool cristallise. Rdt % = 75. F°C = 32.



1) R.M.N. $\delta H_a \ 10^6 = 6,07$ $\quad J_{H_aH_b} = 2$ Hz

$\delta H_b \ 10^6 = 3,75$ $\quad J_{H_bH_c} = 7$ Hz

$\delta H_c \ 10^6 = 2,58$

2) I.R. $\nu O-H$ 3590 cm^{-1}

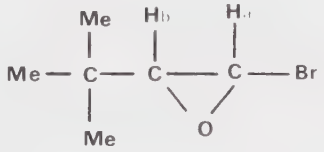
3500 cm^{-1}

c) Préparation du bromo-1 diméthyl-3,3 époxy-1,2 butane

Dans un ballon de 500cm^3 on mélange une solution obtenue à partir de 24g d'hydroxyde de sodium et 240cm^3 d'eau à une solution de 52g de dibromo-1,1 diméthyl-3,3 butanol-2 dans 200cm^3 d'éther anhydre.

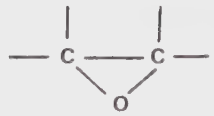
On laisse sous agitation 8 heures à température ambiante, extrait à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant et distille à la trompe sous 13 mmHg.

Eb = 43°C Rdt % = 70.



1) R.M.N. $\delta H_a \ 10^6 = 5,06$ $\quad J_{H_aH_b} = 1,5$ Hz

$\delta H_b \ 10^6 = 3,0$

2) I.R.  1235,1290

930,945 cm^{-1}

E. PREPARATION DU {n-PENTYL-2}-VINYL PHOSPHATE DIMETHYLIQUE

Le principe de la méthode est celui décrit par PERKOW (40,41).

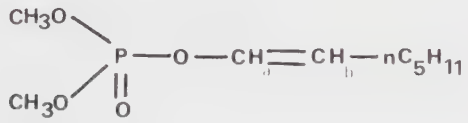
Opération sur 0,24 mole.

Dans un ballon de 500 cm^3 à trois cols, équipé d'un système

d'agitation, d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote et d'une ampoule à brome, on place 30g (0,24 mole) de triméthylphosphite que l'on porte aux environs de 80°C, on ajoute alors 0,24 mole d'α-chloroheptanal fraîchement distillé. Le chlorure de méthyle qui se dégage peut être recueilli. Une fois l'addition terminée, on élève progressivement la température jusqu'à 120°C. Une distillation fractionnée permet de séparer le {n-pentyl-2}-vinyl phosphate diméthylique.

$Eb_{0,01}$ = 110-120°C, Rdt = 66%.

Caractéristiques spectrales :



1) R.M.N. : $\delta H_a = 6,35\ 10^6$; $\delta H_b = 5,42\ 10^6$; $\delta H_c = 3,72\ 10^6$ $JH_aH_b = 11,0$ Hz

2) IR film : $\nu_{C=C} = 3060, 1670\ cm^{-1}$
$\nu_{P=O} = 1280\ cm^{-1}$
$\nu_{P-O-C} = 1050, 850\ cm^{-1}$

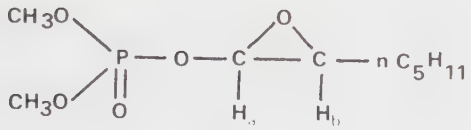
F. PREPARATION DE L'{EPOXY-1,2}-HEPTYL PHOSPHATE DIMETHYLIQUE

Opération sur 0,04 mole.

Dans un ballon de 100 cm^3 à trois cols, équipé d'un système d'agitation, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule pour l'addition de solide, on place 8g de {pentyl-2}vinyl phosphate diméthylique dans 10 cm^3 de $CHCl_3$ anhydre, on ajoute lentement 9g d'acide paranitroperbenzoïque. La température ne doit pas dépasser 50°C. Dès que l'addition est terminée, on laisse revenir la solution à température ambiante. On lave par une solution de Na_2CO_3, on sèche la phase organique sur SO_4Na_2 et on évapore les solvants.

Il reste 8g d'un produit dont les caractéristiques spectrales correspondent à celles de l'{époxy-1,2}-heptyl phosphate diméthylique.

Caractéristiques spectrales :



1) R.M.N : $\delta H_a = 4,95\ 10^6$; $\delta H_b = 3,10\ 10^6$; $\delta H_c = 3,75\ 10^6$ $JH_aH_b = 2,5$ Hz

2) IR film : absence de bande C=C;

$\nu_{(époxyde)} = 860\ cm^{-1}$

$\nu_{P=O} = 1280\ cm^{-1}$

$\nu_{P-O-C} = 1050,850\ cm^{-1}$

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE I

1. H. KHORANA, Some recent developments on the chemistry of phosphate esters of biological interest, John Wiley and Sons, Inc.,New-York,1961.
2. F. RAMIREZ, S.L. GLASER, A.J. BIGLER et J.F.PILOT , J.amer.chem.Soc., 1969,91,496.
3. A. CARAYON-GENTIL, T. NGUYEN THANH, G. GONZY et P. CHABRIER, Bull.Soc.chim., 1967,p.1616.
4. S. DANILOW et E. VENUS-DANILOW, Ber.,1929,62,2653.
5. C.L. STEVENS, E. FARKAS et B. GILLIS, J.amer.chem.Soc.,1954,76,2695.
6. A. KIRRMANN, L. DUHAMEL et P. DUHAMEL, Bull.Soc.chim.,1966,p.1732.
7. A. KIRRMANN, L. DUHAMEL et P. DUHAMEL, Bull.Soc.chim.,1968,p.1091.
8. P. DUHAMEL et J. CANTACUZENE, Bull.Soc.chim.,1962,p.1845.
9. L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et A. JARRY, Tetrahedron Letters,1970,13,1053.
10. A. KIRRMANN, Conférence à la Société Chimique de France, le 25 novembre 1960, Bull.Soc.chim.,1961,p.657.
11. J.J. RIEHL, J.M. LEHN et F. HEMMERT, Bull.Soc.chim.,1963,p.224.
12. J.J. RIEHL et A. FOUGEROUSSE, Bull.Soc.chim.,1968,p.4085.
13. D.W.J. CRUICKSHANK, J.chem.Soc.,1961,p.5486.
14. P. DUHAMEL, L. DUHAMEL et J. GRALAK, Bull.Soc.chim.,1970,p.3695.
15. M. VILKAS, Bull.Soc.chim.,1959,p.1401.
16. J.J. RIEHL, C.R.Acad.Sci.,1962,255,725.
17. G.J. KARABATSOS et D.J. FENOGLIO, Topics Stereochem.,1970,5,167.
18. G.J. KARABATSOS et D. HSI, J.amer.chem.Soc.,1965,87,2864.
19. G.J. KARABATSOS et D.J. FENOGLIO, J.amer.chem.Soc.,1969,91,1124.
20. G.J. KARABATSOS, D.J. FENOGLIO et S.S. LANDE, J.amer.chem.Soc.,1969,91,3572.
21. G.J. KARABATSOS et D.J. FENOGLIO, J.amer.chem.Soc.,1969,91,3577.
22. D.F. EWING, J.chem.Soc.,Perkin Trans,1972,p.701.
23. R.J. ABRAHAM et G. GATTI, J.chem.Soc.(B),1969,p.961.
24. V. BELL, J. HEISLER, H. TANNENBAUM et J. GOLDENSON, J.amer.chem.Soc., 1954,76,5185.
25. L. PAULING, "The nature of the Chemical Bond", Cornell.Univ.Press,Ithaca, N.Y., 1939.

26. W.G. BENTRUDE, J.amer.chem.Soc.,1965,87,4026.
27. T.H. SIDDALL, C.A. PROHASKA, J.amer.chem.Soc.,1962,84,2502 et 3467.
28. T.H. SIDDALL, C.A. PROHASKA et W.E. SHULER, Nature,1961,190,903.
29. R. LEBLANC, Thèse,Rennes,1969.
30. R.V. MOEN et W.H. MUELLER, J.org.Chem.,1956,31,1971.
31. E.M. CHAMBERLAIN, E. TRISTAM, T. UTNE et J.M. CHEMERDA, J.amer.chem.Soc., 1957,79,456.
32. E. ELKIK, Bull.Soc.chim.,1968,p.283.
33. L.A. YANOVSKAYA et A.P. TERENT'EV, Zh.obsch.Khim.,1952,22,1958.
34. H. POITE et J. METZGER, Bull.Soc.chim.,1962,p.2084.
35. E. FISCHER et E. LANDSTEINER, Ber.,1892,25,2551.
36. L.A. YANOVSKAYA, Dokl.Akad.Nauk.,SSSR.,1950,71,693.
37. J.J. RIEHL, C.R.Acad.Sci.,1957,245,1921.
38. A. KRATTIGER, Bull.Soc.chim.,1953,p.222.
39. V.P. KRAVETS, G.I. CHER VENYAK et G.V. GREINEV, Zhur.Obsh.Khim.,1966,1244.
40. Inorganic Synthesis,Mc Graw-Hill et Cie,1953,Vol.IV,p.63.
41. G. PEIFFER, A. GUILLEMONAT, J.C. TRAYNARD et E. GAYDOU, Bull.Soc.chim., 1969,p.1304.

CHAPITRE II

ACTION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR DES ALDEHYDES α-HALOGENES α-RAMIFIES et α,α-DIHALOGENES : OBTENTION D'ALDEHYDES α-ETHYLENIQUES.

I. GENERALITES

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX

III. DISCUSSION DES RESULTATS

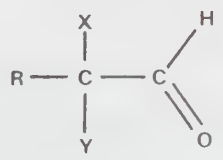
IV. PARTIE EXPERIMENTALE.

ACTION DU PHOSPHATE DIMETHYLIQUE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR DES ALDEHYDES α-HALOGENES α-RAMIFIES et α,α-DIHALOGENES : OBTENTION D'ALDEHYDES α-ETHYLENIQUES.

KIRRMANN et DRUESNE (1) ont montré que les résultats obtenus lors de l'attaque d'agents nucléophiles tels que MeO^-Na^+ sur des aldéhydes α-halogénés différaient selon que l'aldéhyde était linéaire (R-CH(Br)-CHO) ou α-ramifié (R-C(R')(Br)-CHO), nous avons étendu l'étude de l'action du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium aux aldéhydes α,α-dihalogénés et aux aldéhydes α-halogénés α-ramifiés.

I. GENERALITES

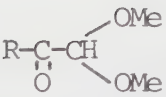
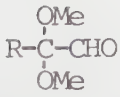
L'étude des aldéhydes α,α-dihalogénés a fait l'objet d'un nombre restreint de travaux KIRRMANN (2,3,4) signale la formation d'aldéhydes α,α-dibromés comme produits secondaires de réaction de bromation d'aldéhydes, il isole ainsi les aldéhydes α,α-dibromobutyrique, dibromo-valérique et dibromo-oénanthylique avec de faibles rendements. Récemment, RIEHL et FOUGEROUSSE (5) ont étudié l'action des ions méthylates dans le méthanol sur des aldéhydes α,α-dihalogénés du type :



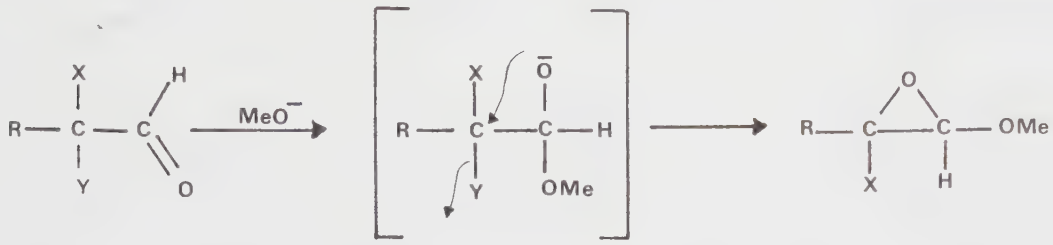
$R = -C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$

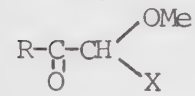
X = Cl , Br

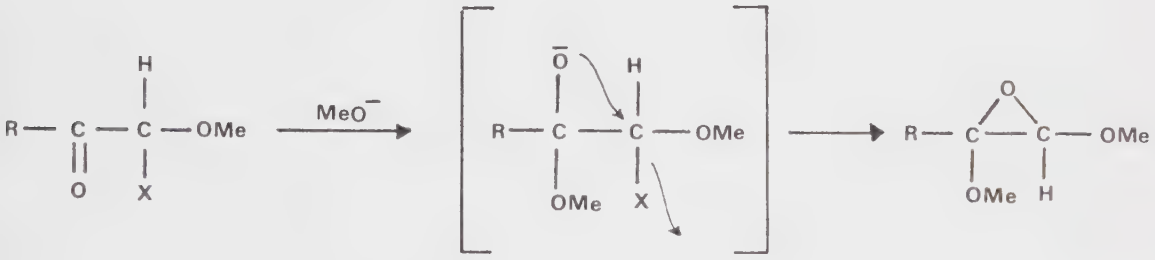
Y = Cl , Br

Ils isolent deux produits, une cétone  et un aldéhyde 

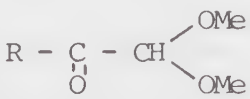
et montrent que l'attaque de MeO^- commence par l'addition de ce nucléophile sur le carbonyle. L'intermédiaire peut conduire, par élimination intramoléculaire d'un ion halogénure à un époxyde bifonctionnel.



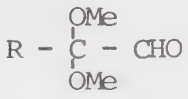
Cet époxyde instable s'isomérise immédiatement en cétone α-méthoxy α-halogénée  qui à son tour subit l'attaque de MeO^- et conduit à un époxydiéther.



Ces auteurs envisagent alors que l'époxydiéther peut subir soit une attaque du type SN_2 du méthylate et conduire à la cétone



soit une ouverture intramoléculaire du type SN_1 et conduire à l'aldéhyde

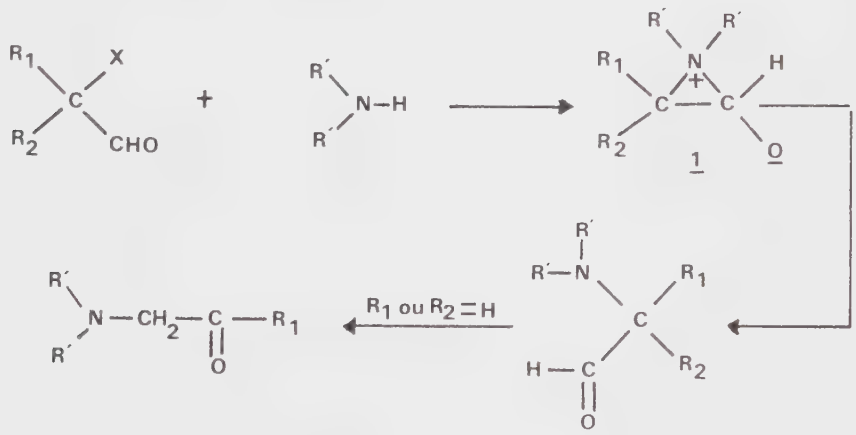


L'analyse de l'abondante littérature concernant la réactivité des aldéhydes α-halogénés α-ramifiés vis-à-vis des agents nucléophiles

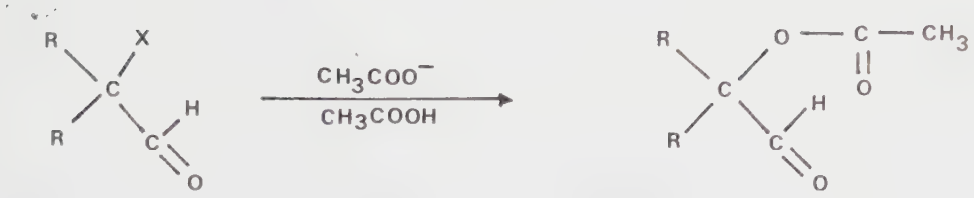
habituellement utilisés tels que les alcoolates, acétates, amines, révèle que le groupement carbonyle intervient en général de façon analogue à celui des aldéhydes non ramifiés; en effet le groupement carbonyle reste là encore le centre de l'attaque électrophile.

Les composés n'ont pas la même structure : ceci est dû à l'isomérisation différente de l'intermédiaire oxirannique qui se forme dans les deux cas.

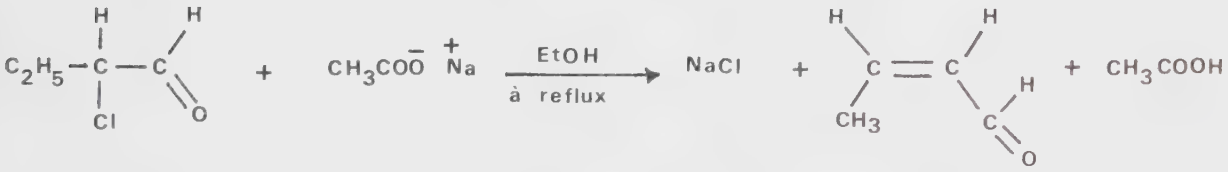
Signalons d'une part que KIRRMANN, MUTHS et RIEHL (6), attribuent au composé intermédiaire une même structure épammonium 1, lors de l'action d'amines secondaires sur ces deux types d'aldéhydes. Si les aldéhydes α-ramifiés conduisent bien aux α-amino aldéhydes, les termes linéaires conduisent eux à des aminocétones de transposition par l'intermédiaire de l'α-aminoaldéhyde. La formation d'α-aminoaldéhyde ou d'α-aminocétone peut être expliquée par une isomérisation de cet état épammonium.



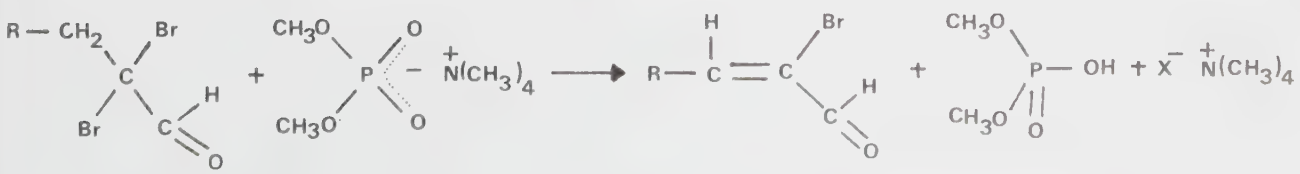
Rappelons d'autre part, que dans le cas de l'anion acétate (7,8,9) la ramification de l'aldéhyde entraîne la formation de l'α-acétoxyaldéhyde alors que la linéarité de la chaîne conduit à l'α-acétoxycétone.

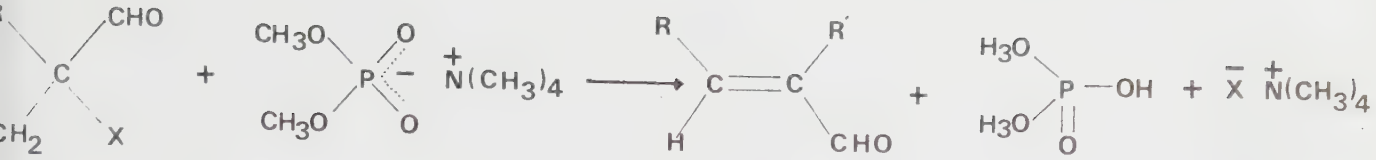


Seuls KIRRMANN et KRATTIGER (10,11) indiquent que le traitement de l'aldéhyde α-bromobutyrique ou isobutyrique par l'acétate de sodium anhydre dans l'éthanol à reflux fournit l'aldéhyde crotonique ou méthacrylique. Cette réaction n'a pu être généralisée.



La diversité de ces résultats nous a incités à étudier la réactivité des aldéhydes α,α-dihalogénés et α-halogénés α-ramifiés vis-à-vis du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium. Les résultats obtenus lors de notre étude montrent que l'anion phosphate diméthylique réagit d'une part sur les aldéhydes α,α-dihalogénés pour donner les aldéhydes α-éthyléniques α-bromés correspondants, d'autre part sur les aldéhydes α-halogénés α-ramifiés pour donner les aldéhydes α-éthyléniques correspondants.

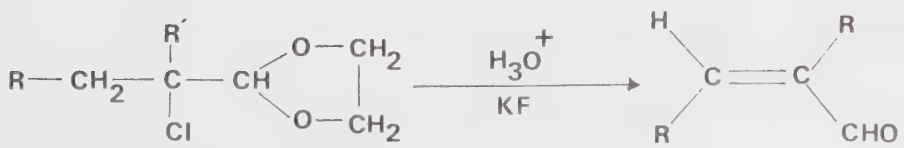




Avant de donner le détail des résultats expérimentaux, il y a lieu de faire quelques remarques concernant cette réaction :

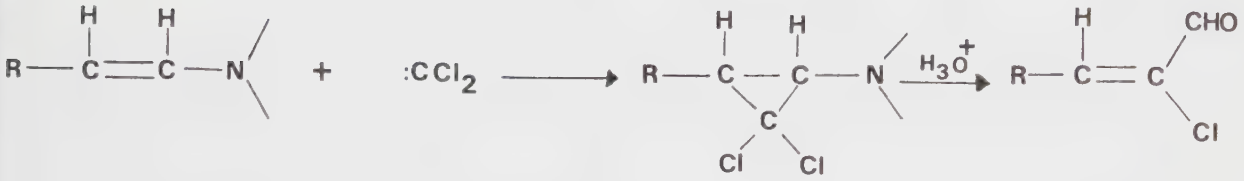
- d'une part, la structure du produit final détermine le plus souvent le choix du solvant polaire utilisé. Pour la préparation d'aldéhyde α-éthylénique à bas point d'ébullition, il est possible d'employer des solvants lourds comme l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT), la température de la réaction peut de ce fait être sensiblement augmentée, mais afin d'éviter une polymérisation toujours facile avec ces composés fragiles, on a intérêt à éliminer du milieu réactionnel l'aldéhyde α-éthylénique au fur et à mesure de sa formation;

- d'autre part, nous voudrions également insister sur le "côté synthétique" de ce nouveau procédé de préparation d'aldéhyde α-éthylénique Les méthodes récentes de débromhydratations directes d'aldéhydes α-bromés nécessitent souvent le blocage de la fonction carbonyle. C'est le cas de la méthode décrite par ELKIK (12) qui obtient une déshydrohalogénation par action du fluorure de potassium sur des α-halogénodioxolannes.



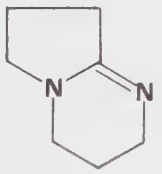
C'est également en passant par le stade acétate d'énol que RIEHL et JUNG (13) accèdent aux aldéhydes α-éthyléniques par action du N-bromo-succinimide sur ces composés, dans un solvant aprotique.

Dans le cas des aldéhydes α,α-dihalogénés, à notre connaissance, seuls des composés où l'atome d'halogène est un atome de chlore ont été décrits (14,15). Ces composés sont obtenus par action du dichlorocarbène sur une aldoénamine.



Nous avons pu nous rendre compte, dans le cas d'autres substrats (16) que le HMPT agit comme agent d'élimination ainsi que l'a montré HANNA (17) avec certains α-halogéno cétostéroïdes, mais les produits sont souvent nombreux et complexes, ce qui n'est pas le cas lorsque nous sommes en présence du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium.

Enfin, afin de tester les propriétés d'agents d'élimination du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium, nous avons procédé à une étude comparative de ce réactif avec les amidines bicycliques (18,19,20), et plus spécialement le diaza-1,5 bicyclo-{4,3,0}nonène-5 ou (D.B.N.).



Ces amidines bicycliques se sont révélées des agents de déshydrohalogénation d'un grand intérêt et sont actuellement de plus en plus utilisés dans la synthèse organique, notamment dans la synthèse de la vitamine A (21) ou de prostaglandines (22).

II. RESULTATS EXPERIMENTAUX

En opérant dans des conditions identiques à celles décrites dans le précédent chapitre, nous n'avons jamais isolé d'α-aldophosphates correspondant à la substitution au niveau du carbone supportant l'atome d'halogène, pas plus qu'un hypothétique α-cétophosphate comme produit de la réaction. Le produit majeur de la réaction se trouve être l'aldéhyde α-éthylénique. Les rendements sont en général quantitatifs, mais l'obtention du produit à l'état pur présente dans certains cas, des difficultés de manipulation.

Dans le tableau I figurent les différents aldéhydes α-halogénés traités et ayant nécessité une synthèse préalable à partir de réactions connues. Ces dernières seront rappelées dans la partie expérimentale.

III. DISCUSSION DES RESULTATS

Il faut tout d'abord constater que dans le cas bien spécifique d'aldéhyde α-halogéné α-ramifié, l'action du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium et du D.B.N. sont tout à fait comparables. Les rendements en produit déshydrohalogéné sont sensiblement identiques. L'intérêt des amidines bicycliques du type D.B.N. réside dans le fait que les réactions de déshydrohalogénation ne sont pas les seules réactions possibles, mais le D.B.N. reste un réactif au prix de revient élevé du fait de sa préparation qui nécessite une synthèse onéreuse et complexe dont le schéma est le suivant :

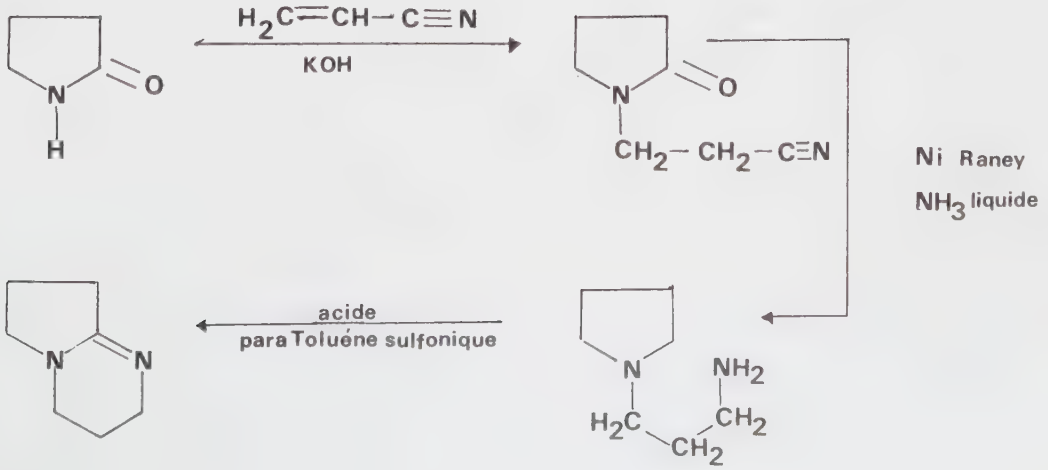
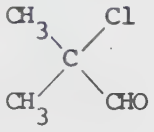
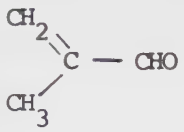
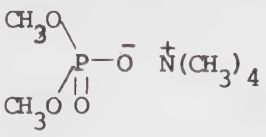
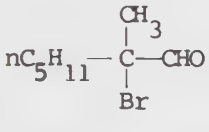
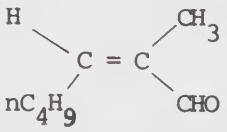
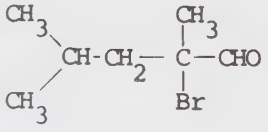
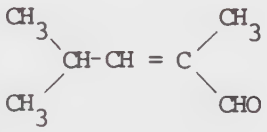
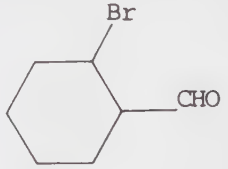
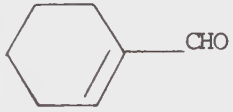
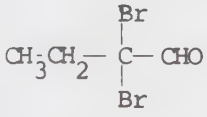
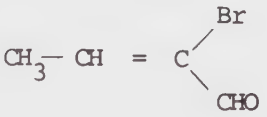
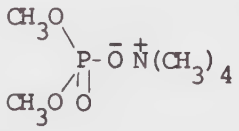
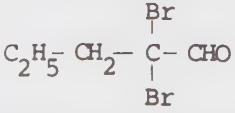
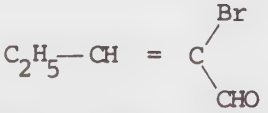
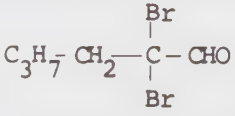
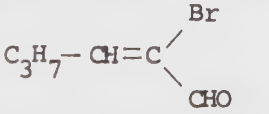
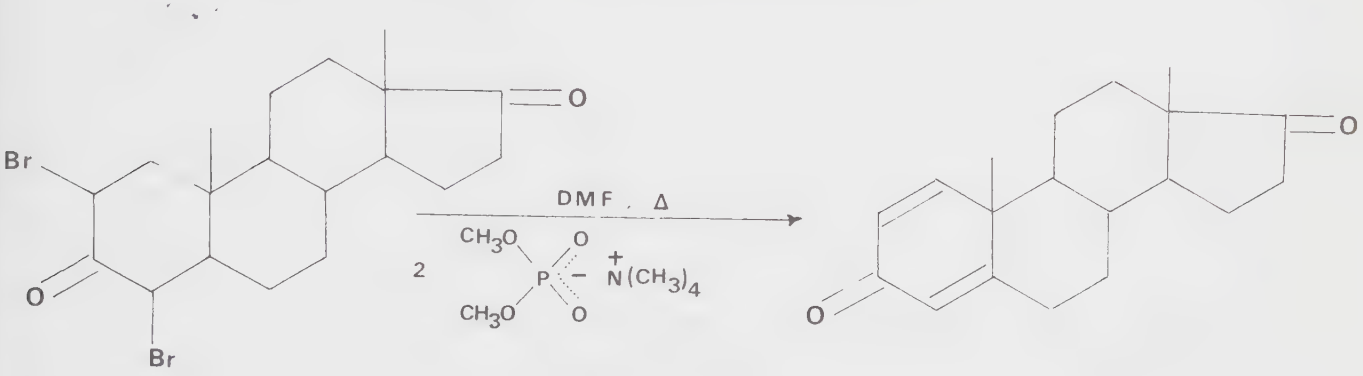


TABLEAU I

N°	aldéhyde de départ	aldéhyde α-éthylénique	agent de débromhydratation	Solvant	conditions opératoires	Rdt %	Eb°C$_p$ mmHg	F°C 24 DNPH
1				HMPT	30 mn à 110°C	42	65-66 760	237
2			" "	CH_3CN	1h à 85°C	80	77-78 15	131
3			" "	CH_3CN	1h à 85°C	80	76-78 15	165
4			" " DBN	CH_3CN DMF	1h30 à 85°C 0°C	75 80	68-70 15	218
5				CH_3CN	40 mn à 85°C	61	56-58 12	-
6			" "	CH_3CN	" "	50	68-70 15	-
7			" "	CH_3CN	" "	60	90-92 15	-

Par contre, la préparation du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium décrite dans la partie expérimentale du précédent chapitre est comparativement plus rapide à mettre en oeuvre et surtout moins onéreuse; en outre nous avons montré que ce réactif permettait la débromhydratation d'α-cétostéroïdes mono- ou dibromés (22)

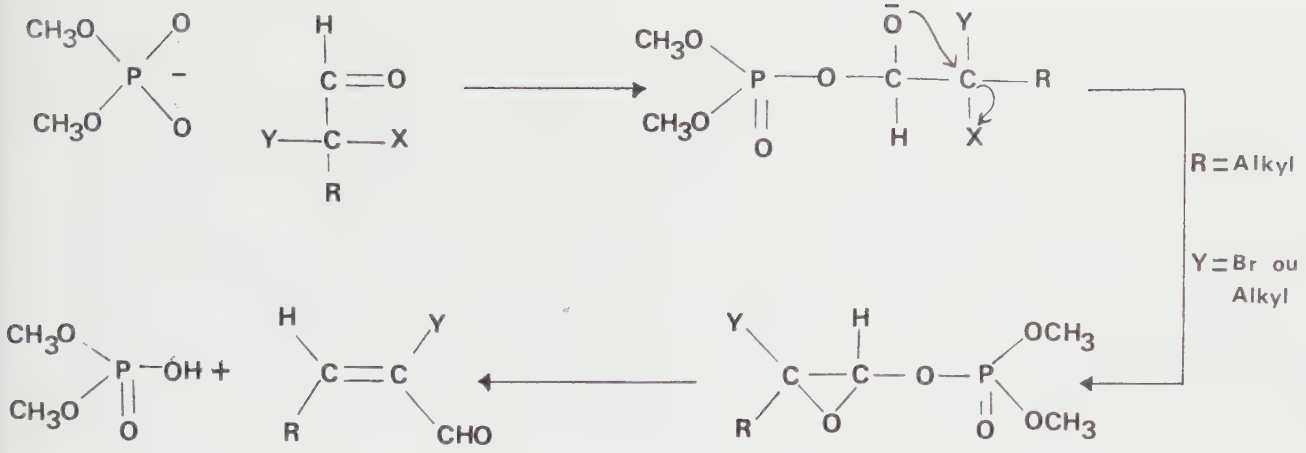


ce qui confère à ce réactif un intérêt certain en synthèse organique.

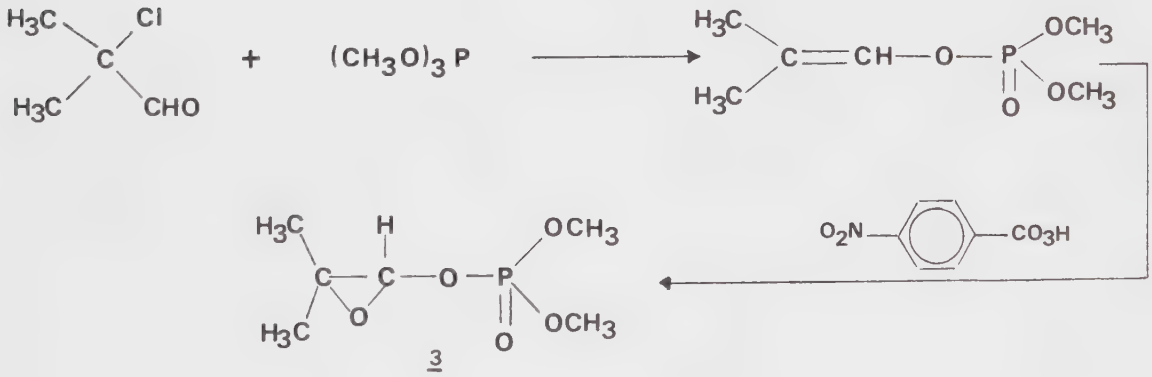
Si nous essayons maintenant d'interpréter ces résultats expérimentaux il est bien évident que la sélectivité de la réaction et l'impossibilité d'isoler des intermédiaires ne permettent pas une interprétation aisée du mécanisme réactionnel. Cependant, il paraît possible d'éliminer dès à présent, certaines hypothèses qui pouvaient naître à la lecture des résultats publiés par d'autres auteurs (12,23,1,24) relatifs à d'autres nucléophiles.

En effet, en se référant aux généralités rapportées dans la première partie de ce chapitre, et du chapitre précédent, nous avons vu que le centre électrophile de l'aldéhyde α-halogéné se trouve presque toujours au niveau du carbonyle. On pouvait donc concevoir la formation sélective de l'aldéhyde α-éthylénique à partir d'un intermédiaire de type oxirannique 2 qui suppose effectivement une attaque à ce niveau.

Le schéma réactionnel aurait pu être le suivant :

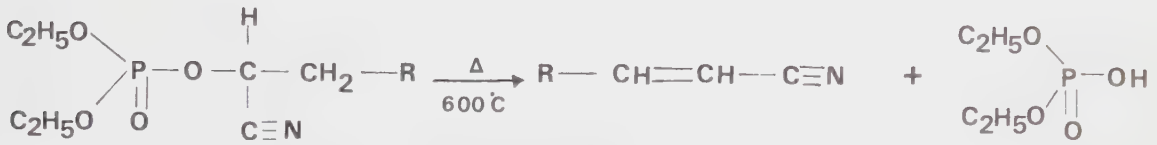


Pour vérifier cette hypothèse, nous avons entrepris de préparer l'époxyphosphate 3 par époxydation directe du {diméthyl-2,2}-vinyl phosphate diméthylique à l'aide de l'acide para-nitroperbenzoïque.

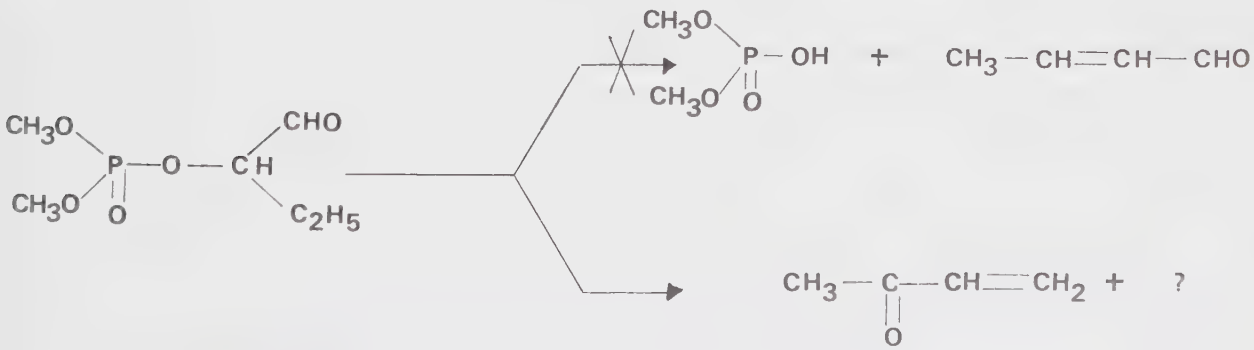


Nous aurions pu réaliser une expérience analogue à celle décrite dans le précédent chapitre à savoir faire réagir le phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium sur l'α-bromoisobutanal en présence d'{époxy-1,2 méthyl-2} propyl phosphate diméthylique, malheureusement l'époxydation du {diméthyl-2,2}-vinyl phosphate diméthylique ne conduit pas à l'époxyphosphate attendu. Nous ne pouvons nous appuyer que sur les résultats expérimentaux du précédent chapitre pour réfuter cette hypothèse.

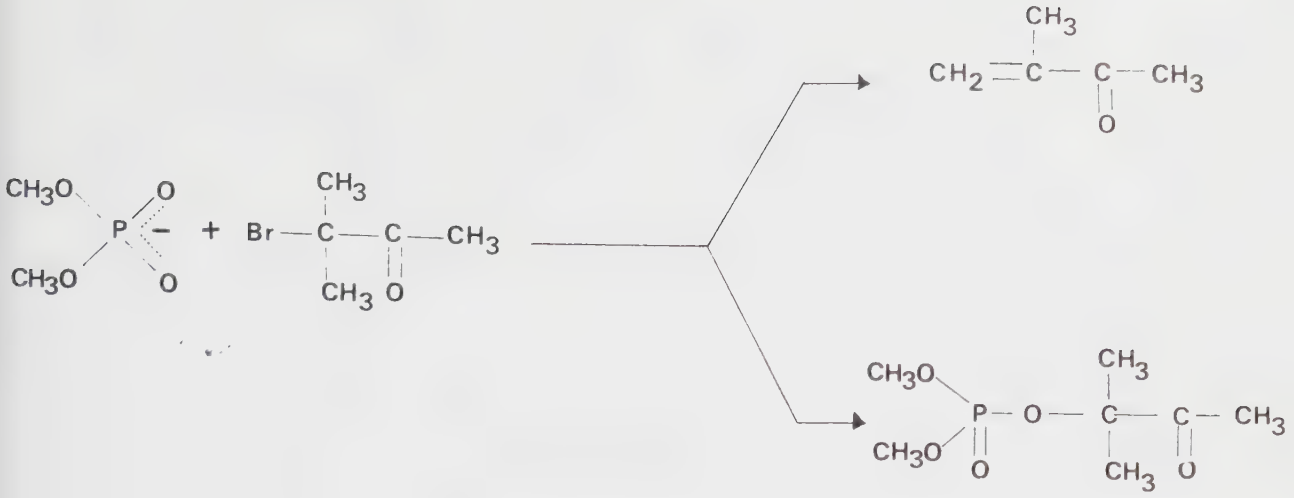
Si l'on envisage alors l'attaque sur le carbone supportant l'halogène, la formation de l'aldéhyde α-éthylénique pouvait se faire, semble-t-il, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un α-aldophosphate. Dans ce dernier cas, nous aurions affaire à une réaction du type CHUGAEV. On connaît en effet quelques exemples de cis-élimination de certains organo-phosphorés ; OKAMOTO, NITTA et SAKURAI (25) préparent ainsi des nitriles α-éthyléniques par pyrolyse de(cyano-1)alkyl phosphate diméthylique.



Pour vérifier cette hypothèse, nous avons pyrolysé à 500°C sous un courant d'azote sec un α-aldophosphate linéaire dans un four tubulaire renfermant des hélices en "Pyrex". Or nous n'avons pas constaté la formation d'aldéhyde crotonique par pyrolyse du (formyl-1)propyl phosphate diméthylique mais la présence de méthyl vinyl cétone et d'un composé léger non identifié. Nous avons vérifié parallèlement que dans des conditions expérimentales identiques, la méthyl vinyl cétone formée n'était pas issue de la pyrolyse de l'aldéhyde crotonique



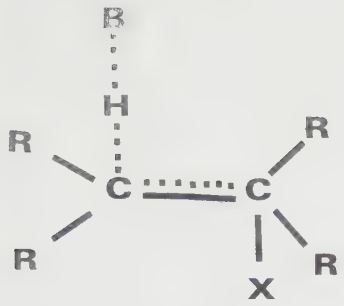
Rappelons également que la méthyl-2 bromo-2 butanone-3 subit une déshydrohalogénation directe, sans passage par le cétophosphate correspondant (26).



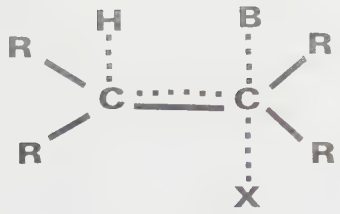
L'élimination directe apparaît donc comme la voie la plus probable, soit au niveau d'un mécanisme de type E_1, soit d'une réaction bimoléculaire.

L'étude cinétique de la réaction s'avère délicate du fait de l'interaction très nette, dans les conditions opératoires, de l'acide diméthylphosphorique et de sa base conjuguée. Mais on sait que l'utilisation de solvants aprotiques, à forte constante diélectrique et ayant un moment dipolaire élevé, n'est pas favorable à l'ionisation des halogénures d'alcoyle selon une réaction de type E_1, toujours susceptible de se produire à partir d'un halogénure tertiaire. En effet, ces solvants contribuent à ralentir cette ionisation au profit des réactions SN_2 et E_2. Nous avons donc été conduit à envisager une réaction bimoléculaire entre le substrat et le réactif au niveau du carbone supportant l'halogène. Il nous semble intéressant de rappeler ici que pour expliquer certaines réactions, où se retrouvent le produit d'élimination et le produit de substitution, WINSTEIN et PARKER (27,28,29) ont proposé deux nouveaux états intermédiaires qui viennent s'ajouter à l'ancien mécanisme de α-élimination E_2 appelé ici E_2H.

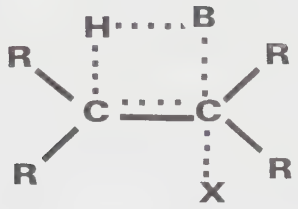
Décrivons brièvement la structure de ces états intermédiaires; les termes E_2H et E_2C signifient respectivement, attaque sur l'atome d'hydrogène fixé sur le carbone β et attaque sur le carbone α supportant l'atome d'halogène.



E_2H (I)



E_2C (II)

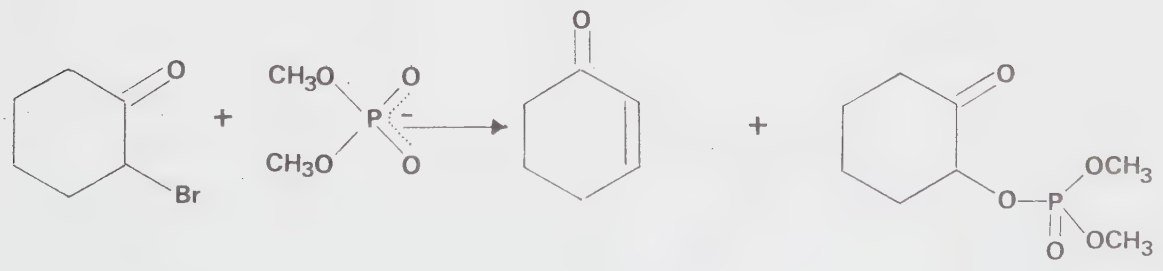


$E_2C - E_2H$ (III)

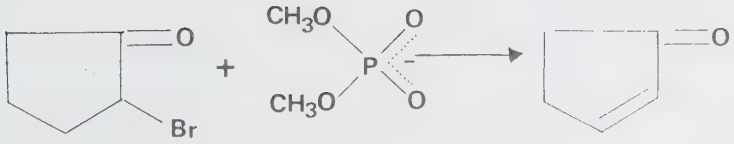
La position de l'état intermédiaire E_2C-E_2H (III) par rapport aux deux états extrêmes dépend à la fois de la nature du substrat, de celle de la base et de celle du groupe partant. Ainsi, les espèces nucléophiles RO^- et CH_3COO^- seront toujours plus près de l'état E_2H que l'espèce RS^- par exemple (29).

Les résultats obtenus avec les aldéhydes α-halogénés α-ramifiés et α,α-dihalogénés peuvent à notre avis, être rapprochés d'autres travaux menés simultanément dans le laboratoire sur les cétones α-halogénées (30). Ainsi avec la bromo-2 cyclohexanone, on isole le produit d'élimination et le produit de substitution (réaction a) ; avec la bromo-2 cyclopentanone, seul le produit d'élimination est présent (réaction b).

a)

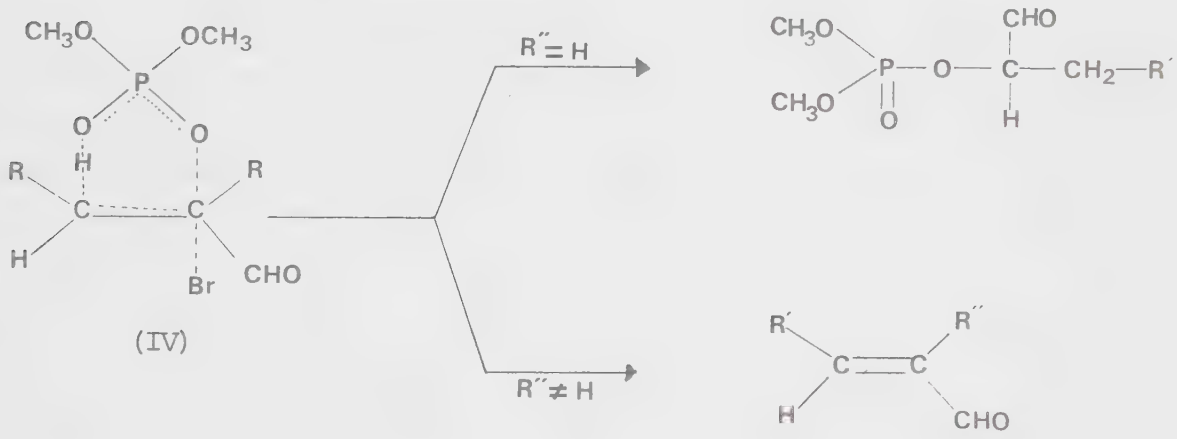


b)



Pour les aldéhydes, il semble que l'on puisse interpréter de la même manière nos résultats par la formation d'un état intermédiaire entre E_2H et E_2C. Cet état peut conduire au produit de substitution dans le cas où le carbone supportant l'halogène est secondaire et au produit d'élimination dans le cas où le carbone supportant l'halogène est tertiaire.

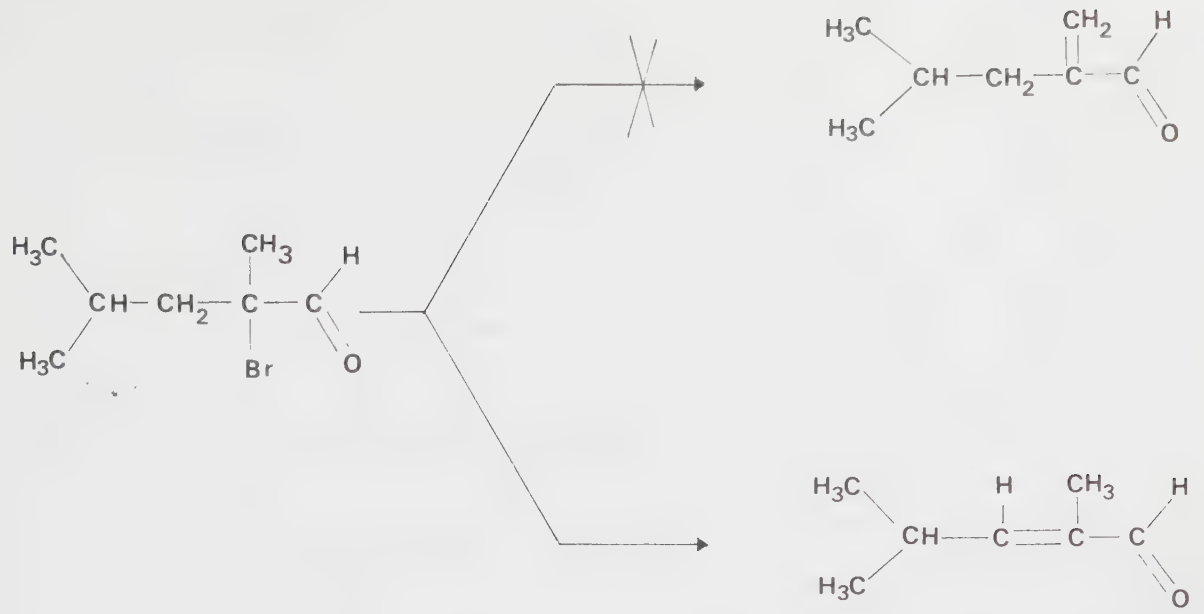
Ce sel n'est pas assez nucléophile pour provoquer une attaque directe sur le carbone α (E_2C), ni assez basique pour provoquer une attaque sur le carbone β (E_2H). La dipolarité anionique de ce réactif paraît, par contre lui conférer des propriétés qui en font un agent d'élimination intéressant, par formation de cet état intermédiaire (E_2C-E_2H).



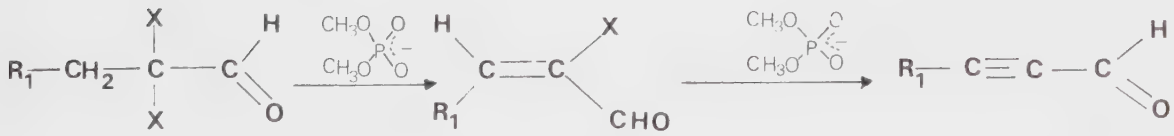
L'intervention des orbitales d de l'atome de phosphore rend difficile, pour le moment, une interprétation de la réaction à l'aide des orbitales moléculaires comme dans le cas d'une substitution nucléophile d'ordre-2 simple (31).

Cependant, il est possible d'envisager, ainsi que le montre schématiquement la figure (IV) une interaction d'un pôle anionique avec le proton du carbone en β, à partir d'une attaque de l'autre pôle anionique.

Signalons que les dérivés dissymétriques 2 et 3 du tableau I se prêtent à l'étude de l'antagonisme classique, règle d'HOFFMAN et de SAYTZEFF (32,33,34). Les réactions d'élimination par l'action de l'anion phosphate diméthylique conduisent essentiellement à l'aldéhyde α-éthylénique le plus substitué.



Dans le cas particulier des aldéhydes α,α-dihalogénés il était possible d'envisager une nouvelle réaction d'élimination par attaque de l'anion phosphate diméthylique sur l'aldéhyde α-éthylénique α-halogéné qui conduirait à la formation d'un aldéhyde acétylénique.



Afin de vérifier un passage éventuel des aldéhydes α-éthyléniques α-bromés aux aldéhydes α-acétyléniques, nous avons mis en présence un équivalent d'aldéhyde α,α-dibromé pour deux équivalents de phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium. Dans ces conditions et après un chauffage prolongé, nous n'avons isolé d'autres produits que l'aldéhyde α-bromé α-éthylénique. Ceci tend à montrer que l'anion phosphate diméthylique n'est pas assez basique pour provoquer l'élimination d'un brome vinylique ce qui a priori n'est pas fait pour nous surprendre quand on connaît la faible mobilité de ces atomes d'halogènes.

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II

I. SYNTHESE DES ALDEHYDES HALOGENES

A. Synthèse d'aldéhydes α-halogénés du type $R-\overset{R'}{\underset{X}{C}}-CHO$

La méthode utilisée est celle décrite par NORMANT et CRISAN (35,36) reprise par de BOTTON (37). Elle consiste à condenser le magnésien de l'éther chlorométhylique (38) sur une cétone, dans le tétrahydrofuranne (THF). On obtient ainsi des éthers de glycol que l'on déshydrate par l'acide formique.

1. Préparation des éthers de glycol

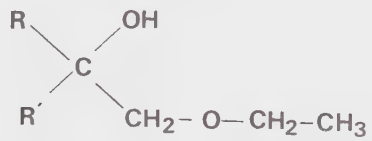
Il est essentiel d'utiliser des éthers chlorométhyliques exempts d'acide chlorhydrique et redistillés au moment de l'emploi. Le THF utilisé doit être rigoureusement anhydre et privé de peroxyde. La tournure de magnésium employée est fine, mais non en poudre pour éviter une réaction trop brutale. On opère à une température voisine de 0°C : au-dessus de cette température il apparaît un précipité blanc de $MgCl_2$, indice défavorable indiquant une réaction de WURTZ.

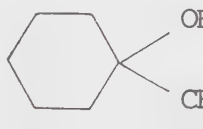
Dans un tricol muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant, d'une ampoule isobare et d'un système d'agitation mécanique, on introduit 0,4 mole de magnésium, recouvert de THF anhydre. On ajoute 0,4g de chlorure mercurique et ce mélange est agité 2 minutes. D'autre part, on dilue dans une ampoule 0,4 mole de chlorométhyléther (fraîchement distillé) dans 2 volumes de THF anhydre. 10 à 15 cm^3 de cette solution sont introduits dans le milieu réactionnel. Dès le départ de la réaction, on plonge le tricol dans un bain glace-sel. On ajoute alors goutte à goutte, le reste de la solution de chlorométhyléther, en maintenant une température de 0°C. Dès que l'addition est terminée, on ajoute lentement de façon à maintenir la température à 0°C, 0,4 mole de cétone diluée dans un volume égal de THF. Le mélange est laissé sous agitation pendant 5 à 6 heures. On laisse ensuite le milieu revenir à

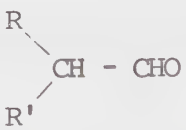
température ambiante, et on décompose le complexe magnésien, dans la glace, par une solution saturée froide de NH_4Cl. On décante la couche organique et extrait la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther. Les solutions éthérées sont réunies et séchées sur SO_4Na_2. Après évaporation du solvant, on distille sous vide.

Dans le tableau III sont rassemblés les résultats obtenus.

TABLEAU III



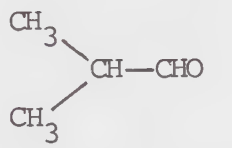
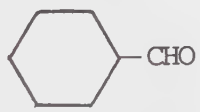
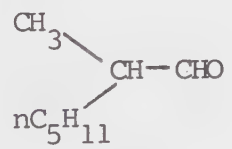
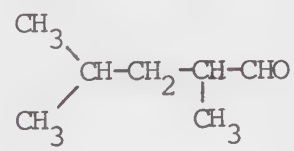
R	R'	Rdt %	Eb°C P mmHg	Ref.
$-CH_3$	$-CH_3$	70	128 760	(35)
$-CH_3$	$-nC_5H_{11}$	93	87 11	(35)
$-CH_3$	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	87	65 12	(35)
		76	82 12	(35)

2. Obtention des aldéhydes du type 

On chauffe à reflux 0,14 mole de monoéther de glycol, précédemment préparé, avec 0,52 mole d'acide formique. On ajoute ensuite une solution N/10 d'acide sulfurique. Puis on laisse sous agitation 2 heures à 0°C. On sépare ensuite la phase organique. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. La solution éthérée est neutralisée par une solution saturée de CO_3HNa et séchée sur SO_4Na_2. Après évaporation du solvant, on distille sous vide.

Dans le tableau IV sont rassemblées les caractéristiques des produits obtenus.

TABLEAU IV

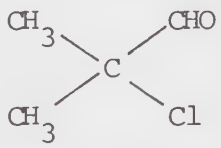
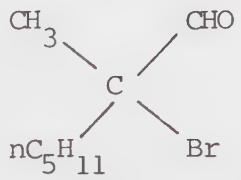
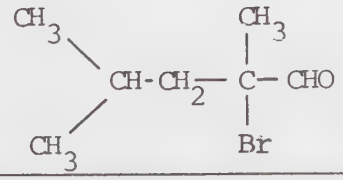
Aldéhydes	Rdt %	Eb°C$_P$ mmHg	F°C 24 DNPH
	75	62-64 760	181-182
	75	42-44 12	171
	71	51 11	105
	83	130-133 760	95

3. Préparation des aldéhydes α-halogénés α-ramifiés

Nous avons utilisé essentiellement deux méthodes. Pour le composé n° 1, le procédé de chloration employé est celui de GUINOT et TABUTEAU (39) généralisé par KRATTIGER (11) : l'isobutanal est attaqué par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Pour les composés 2,3 et 4, le processus de bromation est celui de YANOVSKAYA et TERENT'EV (40,41) déjà utilisé dans le chapitre précédent.

Le tableau V suivant résume les caractéristiques et rendements des aldéhydes α-halogénés obtenus, dont certains ne sont pas décrits dans la littérature, à notre connaissance.

TABLEAU V

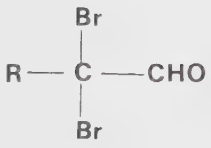
N°	aldéhyde α-halogéné	Rdt %	Eb° C/P mmHg
1		40	53 13
2		58	87-88 15
3		60	84-86 15
4		62	68-70 16

B. Synthèse d'aldéhydes α,α-dihalogénés

La préparation des aldéhydes α,α-dibromés est réalisée à partir des aldéhydes α-monobromés, décrits dans le précédent chapitre. Deux méthodes ont été testées. La première consiste à faire agir le dibromodioxanne sur

l'aldéhyde α-bromé, à température ambiante, en utilisant le chlorure de méthylène comme solvant. Nous avons préféré la méthode suivante qui conduit à de meilleurs rendements en produit pur. Cette méthode consiste à faire agir directement le brome sur l'aldéhyde α-bromé dans le diméthylformamide (DMF) en présence d'acide paratoluènesulfonique. Dans les deux cas, il est nécessaire de redistiller les produits sur une bonne colonne, pour permettre une séparation parfaite des aldéhydes monobromés et dibromés, qui ont généralement des points d'ébullition assez proches. Dans le tableau VI suivant nous rapportons les résultats obtenus.

TABLEAU VI



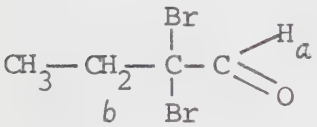
R	Eb° C/P mmHg	Rdt %	n_D^t
C_2H_5	48-50 / 15	60	1,5098 / 21
C_3H_7	63-64 / 15	60	1,5035 / 21
C_4H_9	84-86 / 15	50	-

Mode opératoire général - opération sur 0,6 mole -

Dans un tricol de 500 cm^3 équipé d'un système d'agitation mécanique, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on introduit 300 ml de DMF anhydre, 70g d'acide paratoluène sulfonique et 0,6 mole d'aldéhyde α-bromé. Par l'ampoule isobare on additionne lentement, à une température de 20°C, 147g de brome. La solution se décolore lentement, on note une légère augmentation de température. A la fin de l'addition, la solution est laissée 3 heures sous agitation à température ambiante, puis on fait barboter un courant d'azote sec durant 1 heure.

On additionne goutte à goutte 500 cm^3 d'eau en refroidissant par un bain glace-sel. La phase aqueuse est décantée, et extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont ensuite réunies et séchées sur SO_4Na_2. Après évaporation des solvants, le produit est distillé une première fois rapidement, puis rectifié sur une bonne colonne.

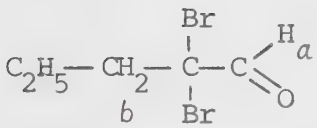
Les caractéristiques spectrales des composés synthétisés sont les suivantes :



IR $\nu_{C=O}$ = 1725 cm^{-1} F

RMN δ_{H_a} = 9,15 10^6 singulet

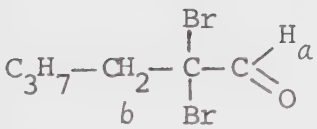
δ_{H_b} = 2,45 10^6 quadruplet



IR $\nu_{C=O}$ = 1727 cm^{-1} F

RMN δ_{H_a} = 9,15 10^6 singulet

δ_{H_b} = 2,47 10^6 triplet



IR $\nu_{C=O}$ = 1728 cm^{-1} F

RMN δ_{H_a} = 9,15 10^6 singulet

δ_{H_b} = 2,42 10^6 triplet

II. DEBROMHYDRATATION DES ALDEHYDES HALOGENES

A. Débromhydratation des aldéhydes α-halogénés α-ramifiés par le phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium

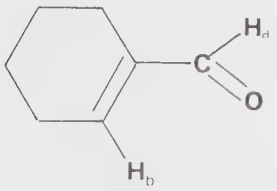
Nous avons utilisé deux modes opératoires différents selon le composé traité. Pour le produit n° 1, le solvant employé est HMPT parce que la méthyl-

acroléine formée, possède un point d'ébullition voisin de celui de l'acétonitrile. Ce dernier ne permet pas dans ces conditions, une bonne séparation des produits. Pour tous les autres composés, le solvant utilisé est l'acétonitrile.

1. Préparation du cyclohexène-1 carboxyaldéhyde

Dans un réacteur à 3 tubulures de 250 cm^3, muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare et d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$, on introduit 6,28g, soit 0,0314 mole de phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium que l'on recouvre de 50 cm^3 d'acétonitrile anhydre. Cette opération doit être rapide, de façon à éviter l'hydrolyse à l'air du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium. On additionne rapidement 0,0314 mole soit 6g de bromo-1 cyclohexane carboxyaldéhyde. On chauffe ensuite jusqu'à léger reflux d'acétonitrile pendant 1h30. Dès que la solution est revenue à température ambiante, on filtre le précipité de bromure de tétraméthylammonium formé. Après évaporation du solvant, on recueille 2,6g de cyclohexène-1 carboxyaldéhyde. Eb_{15} = 68-70°C.

Caractéristiques spectrales



IR $\nu_{C-H(CHO)}$ = 2715 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ = 1678 cm^{-1}

RMN δ_{H_a} = 9,39 10^6 singulet

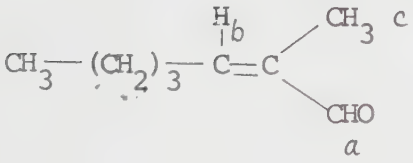
δ_{H_b} = 6,81 10^6 multiplet

2. Préparation du méthyl-2 heptène-1 al.

La méthode utilisée est identique à la précédente.

Eb_{15} = 77-78°C

Caractéristiques spectrales



IR $\nu_{C-H(CHO)} = 2710\ cm^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1681\ cm^{-1}$

RMN $\delta_{H_a} = 9,38\ 10^6$ singulet

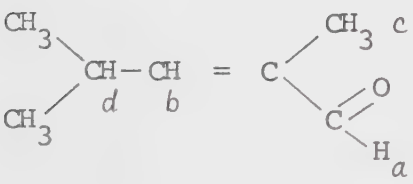
$\delta_{H_b} = 6,56\ 10^6$

$\delta_{H_c} = 1,34\ 10^6$

3. Préparation du diméthyl-2,4 pentène-2 al.

La méthode utilisée est identique à la précédente. $Eb_{78} = 76\text{-}78°C$.

Caractéristiques spectrales



IR $\nu_{CH(CHO)} = 2703\ cm^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1681\ cm^{-1}$

RMN $\delta_{H_a} = 9,37\ 10^6$ singulet

$\delta_{H_b} = 6,27\ 10^6$ multiplet

$\delta_{H_c} = 1,75\ 10^6$

$\delta_{H_d} = 2,75\ 10^6$ multiplet

4. Préparation du méthyl-2 propénal

Dans un tricol de 500 cm^3, on introduit 0,2 mole, soit 40g de phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium que l'on recouvre de 50 cm^3 de HMPT anhydre. A l'aide d'une ampoule isobare, on ajoute 18g, soit 0,17 mole d'α-chloroisobutanal. On chauffe à 110°C pendant 20 mn. Puis directement sur le réacteur, on monte un appareil à distiller. On distille l'aldéhyde méthacrylique à la pression atmosphérique. $Eb_{760} = 65\text{-}66°C$.

Caractéristiques spectrales

$CH_2(b) = C(CH_3) - CHO(a)$

IR $\nu_{C-H(CHO)} = 2710\ cm^{-1}$ $\nu_{C=O} = 1683\ cm^{-1}$

RMN $\delta_{H_a} = 9,40\ 10^6$

$\delta_{H_b} = 6,15\ 10^6$

$\delta_{H_c} = 1,82\ 10^6$

B. Débromhydratation des aldéhydes α-halogénés α-ramifiés par le diaza-1,5 bicylo{4.3.0}nonène-5 ou DBN

Préparation du cyclohexène-1 carboxyaldéhyde

Dans un tricol de 100 cm^3, muni d'un système d'agitation, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$, d'un thermomètre et d'une arrivée d'azote, on introduit 5g, soit 0,026 mole de bromo-1 cyclohexane carboxy-aldéhyde dans 10 cm^3 de diméthylformamide (DMF) anhydre. Par l'ampoule isobare on additionne goutte à goutte sous azote 2,9g de DBN en maintenant la température aux environs de 0°C par un bain glace-sel. La solution prend une teinte brune. On laisse ensuite la solution sous agitation et sous azote pendant 3 heures. Puis on hydrolyse par 15 cm^3 d'une solution d'acide sulfurique N. La phase aqueuse est ensuite extraite au chloroforme plusieurs fois. Les phases organiques réunies sont séchées sur SO_4Na_2. Après évaporation du solvant, le cyclohexène-1 carboxyaldéhyde est distillé. Eb_{12} = 67°C. Rdt % = 80.

C. Débromhydratation des aldéhydes α,α-dihalogénés par le phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium

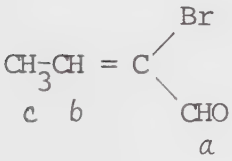
Mode opératoire général sur 0,09 mole.

Dans un tricol de 500 cm^3, équipé d'un système d'agitation, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à $CaCl_2$ et d'un thermomètre, on introduit 150 cm^3 d'acétonitrile anhydre et 17,4g de phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium. A l'aide d'une ampoule isobare on additionne rapidement

0,09 mole d'aldéhyde α,α-dibromé. Après un chauffage à léger reflux d'acétonitrile pendant 1 heure, on laisse revenir la solution à température ambiante. On filtre le précipité de bromure de tétraméthylammonium formé, après évaporation du solvant, il reste un produit brun, que l'on hydrolyse par 15 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est ensuite extraite par 3 fois 15 cm^3 d'éther, les phases organiques réunies sont séchées sur SO_4Na_2. Après une nouvelle évaporation du solvant, le produit est distillé rapidement sous vide. On procède à une deuxième distillation soignée pour obtenir les aldéhydes α-bromés α-éthyléniques à l'état pur.

Caractéristiques spectrales des produits obtenus

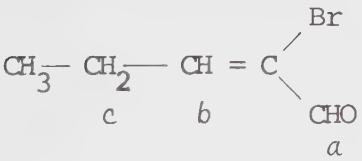
Bromo-2 butène-2 al.



IR $\nu_{C=C}$ = 1620 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ = 1685 cm^{-1}

RMN δ_{H_a} = 9,05 10^6 singulet
δ_{H_b} = 7,35 10^6 multiplet
δ_{H_c} = 2,14 10^6 doublet
$J_{H_bH_c}$ = 7,5 Hz

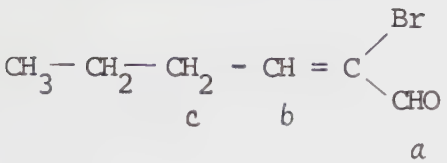
Bromo-2 pentène-2 al.



IR $\nu_{C=C}$ = 1620 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ = 1680 cm^{-1}

RMN δ_{H_a} = 9,05 10^6 singulet
δ_{H_b} = 7,15 10^6 triplet
δ_{H_c} = 2,27 10^6 multiplet
$J_{H_bH_c}$ = 7,5 Hz

Bromo-2 hexène-2 al. IR $\nu_{C=C}$ = 1625 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ = 1680 cm^{-1}



RMN δ_{H_a} = 9,05 10^6 singulet

δ_{H_b} = 7,20 10^6 triplet

δ_{H_c} = 2,30 10^6 multiplet

JH_bH_c = 7,5 Hz

III. SYNTHESE DU {DIMETHYL-2,2}-VINYL-PHOSPHATE DIMETHYLIQUE

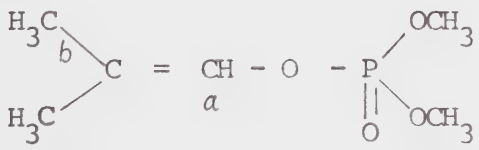
Le principe de la méthode est celui décrit par PERKOW (42,43).

Opération sur 0,24 mole :

Dans un ballon de 500 cm^3 à trois cols, équipé d'un système d'agitation, d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote et d'une ampoule à brome, on place 30g (0,24 mole) de triméthylphosphite que l'on porte aux environs de 80°C, on ajoute alors 0,24 mole d'α-chloroisobutanal fraîchement distillé. Le chlorure de méthyle qui se dégage peut être recueilli. Une fois l'addition terminée, on élève progressivement la température jusqu'à 120°C. Une distillation fractionnée permet de séparer le {diméthyl-2,2}-vinyl phosphate diméthylique.

$Eb_{0,01}$ = 64°C Rdt = 60%

Caractéristiques spectrales



1) RMN δ_{H_a} = 6,1 10^6 δ_{H_b} = 1,62 10^6

2) IR film $\nu_{C=C}$ = 3060, 1680 cm^{-1}

$\nu_{P=O}$ = 1280 cm^{-1}

ν_{P-O-C} = 1050, 850 cm^{-1}

IV. PYROLYSE DU {FORMYL-1}-PROPYL PHOSPHATE DIMETHYLIQUE

L'appareillage est constitué d'un four vertical, dans lequel est fixé un tube à pyrolyse en verre, de 80 cm de longueur, empli d'hélices en Pyrex. Sur la partie supérieure externe du tube à pyrolyse on monte une ampoule isobare par laquelle on fait arriver un courant d'azote sec. A la partie inférieure du tube à pyrolyse on adapte un ballon récepteur que l'on peut refroidir par un piège à air liquide afin de condenser les produits légers résultant de la pyrolyse. La température du four est contrôlée au moyen d'un thermomètre relié à un thermocouple plongeant dans l'enceinte du four.

Dans l'ampoule isobare, on introduit 4g de {formyl-1} propyl phosphate diméthylique. La température du four est maintenue aux environs de 380°C. On fait arriver un courant d'azote, tandis que par l'ampoule isobare on laisse tomber le phosphate goutte à goutte, dans le tube à pyrolyse. Dans le ballon récepteur, on piège un produit jaune paille que l'on distille rapidement sous pression réduite. On sépare ainsi un produit léger

$Eb_{160} = 34°C$,

dont les caractéristiques spectrales permettent d'identifier la méthyl-vinyl-cétone. La structure est confirmée par comparaison des caractéristiques spectrales et par chromatographie en phase gazeuse avec un échantillon standard de méthylvinylcétone.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II

1. A. KIRRMANN et F. DRUESNE, Bull.Soc.chim.,1964,p.1098.
2. A. KIRRMANN, Thèse,Paris,1928.
3. A. KIRRMANN, C.R.Acad.Sci.,1927,184,525.
4. A. KIRRMANN, Ann.Chim.,1929,11,223.
5. A. FOUGEROUSSE et J.J. RIEHL, Communication privée,S.E.C.O. IX,1972.
6. A. KIRRMANN, R. MUTHS et J.J. RIEHL, Bull.Soc.chim.,1958,p.1469.
7. J.J. RIEHL, C.R.Acad.Sci.,1960,250,4174.
8. J.J. RIEHL, J.M. LEHN et F. HEMMERT, Bull.Soc.chim.,1963,p.224.
9. J.J. RIEHL et A. FOUGEROUSSE, Bull.Soc.chim.,1968,p.4083.
10. A. KIRRMANN, Bull.Soc.chim.,1961,p.657.
11. A. KRATTIGER, Bull.Soc.chim.,1953,p.222.
12. E. ELKIK, Bull.Soc.chim.,1968,p.283.
13. J.J. RIEHL et F. JUNG, Tetrahedron Letters,1969,p.3139.
14. E. ELKIK et P. VAUDESCAL, C.R.Acad.Sci.,1965,261,1015.
15. Brevet de la Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine, Neth.6.609.655,1967.
16. G. STURTZ et M.Y. RIO, résultats non publiés.
17. R. HANNA, Tetrahedron Letters,1968,p.2105.
18. H. OEDIGER, H.J. KABBE, F. MÖLLER et K. EITER, Chem.Ber.,1966,99,2012.
19. K. EITER et H. OEDIGER, Ann.,1965,682,62.
20. E. TRUSCHEIT et K. EITER, Ann.,1902,658,65.
21. H. OEDIGER, F. MÖLLER et K. EITER, Synthesis,1972,11,p.591.
22. J.L. KRAUS et G. STURTZ, Bull.Soc.chim.,1971,p.2551.
23. A. KIRRMANN et H.I. JOSCHEK, Bull.Soc.chim.,1963,p.1681.
24. A. KIRRMANN, R. FREYMANN et P. DUHAMEL, Bull.Soc.chim.,1961,p.1238.
25. Y. OKAMOTO, T. NITTA et H. SAKURAI, Bull.chem.Soc.Jap.,1969,44,543.
26. A. RAPHALEN et G. STURTZ, Bull.Soc.chim.,1971,p.2962.
27. A.J. PARKER, M. RUANE, G. BIALE et S. WINSTEIN, Tetrahedron Letters, 1968,17,2113.
28. D.J. LLOYD et A.J. PARKER, Tetrahedron Letters,1968,17,2113.

29. D. COOK, A.J. PARKER et M. RUANE, Tetrahedron Letters,1968,55,5175.
30. G. STURTZ et A. RAPHALEN, Tetrahedron Letters,1968,18,1529.
31. R. BRESLOW, Mécanismes des réactions organiques, Ediscience,1970.
32. A.W. HOFFMANN, Ann.Chem.,1851,78,261.
33. A.W. HOFFMANN, Ann.Chem.,1851,79,11.
34. A. SAYTZEFF, Ann.Chem.,1875,179,296.
35. H. NORMANT et C. CRISAN, Bull.Soc.chim.,1959,p.459.
36. H. NORMANT et C. CRISAN, Bull.Soc.chim.,1959,p.453.
37. M. de BOTTON, Bull.Soc.chim.,1966,p.2466.
38. C. FAURE, C.R.Acad.Sci.,1894,119,284.
39. GUINOT et TABUTEAU, C.R.Acad.Sci.,1950,231,234.
40. L.A. YANOVSKAYA et A.P. TERENT'EV,Zh.Obsh.Khim.,1952,22,1958.
41. M. POITE et J. METZGER, Bull.Soc.chim.,1962,p.2084.

CHAPITRE III

ACTION DE DIVERS AGENTS NUCLEOPHILES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES

I. ADDITION DE METHYLATE DE SODIUM SUR LES α-ALDOPHOSPHATES.

- A. GENERALITES
- B. RESULTATS EXPERIMENTAUX
- C. DISCUSSION DES RESULTATS

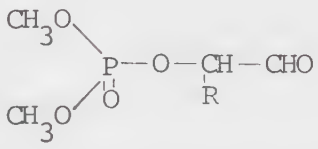
II. ACTION DE DIVERS CARBANIONS PHOSPHONATES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES.

- A. GENERALITES
- B. RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION DES RESULTATS
- C. ETUDE CONFORMATIONNELLE DES PHOSPHATES ETHYLENIQUES OBTENUS

III. PARTIE EXPERIMENTALE

ACTION DE DIVERS AGENTS NUCLEOPHILES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES

On connaît l'importance du glycéraldéhydephosphate dans la biosynthèse des sucres. Aussi, nous a-t-il paru intéressant d'étudier la réactivité des α-aldophosphates



(modèles faciles à obtenir) vis-à-vis de quelques agents nucléophiles. Cette étude permettait également de comparer la réactivité des α-aldophosphates et des analogues aldéhydes α-halogénés.

Il semble difficile de situer a priori le centre électrophile le plus réactif de ces composés. La structure des α-aldophosphates est telle que par l'adjonction de la fonction aldéhyde, on accroît les diverses possibilités réactionnelles déjà nombreuses au niveau d'un phosphate triester simple.

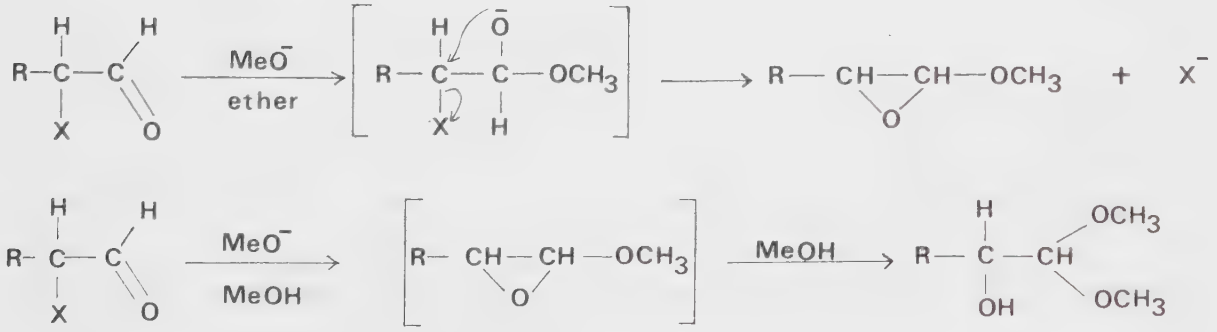
Nous avons donc cherché à définir expérimentalement la réactivité de ces α-aldophosphates vis-à-vis du méthylate de sodium d'une part et d'autre part vis-à-vis de certains carbanions phosphonates qui pouvaient éventuellement conduire à des phosphates éthyléniques intéressants agents de synthèse.

I. ADDITION DE METHYLATE DE SODIUM SUR LES α-ALDOPHOSPHATES

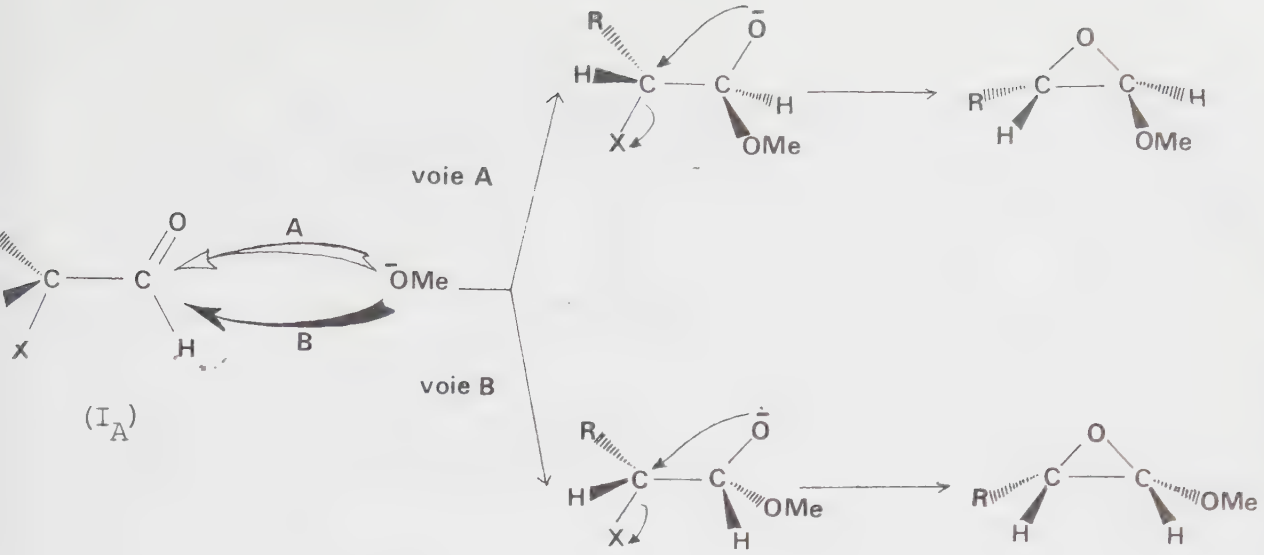
A. GENERALITES

Les résultats de la littérature concernant l'action du méthylate de sodium sur des aldéhydes α-halogénés (1,2,3,4,5) montrent que le produit de la réaction est essentiellement un époxyéther. Sa formation s'explique par une addition de l'anion méthylate sur la fonction carbonyle, suivie d'une élimination intramoléculaire. L'époxyéther est le produit majeur de la réaction quand on opère dans un solvant aprotique tel que l'éther.

Il faut souligner que dans le cas du couple méthylate-méthanol, la réaction va plus loin et on obtient en définitive l'hydroxy-acétal par une réaction de solvolyse.



Récemment RIEHL et THIL (6) ont étudié par RMN la stéréochimie des époxyéthers formés. Ils expliquent la formation sélective de l'isomère trans par une attaque régiosélective au niveau d'une conformation (7,8) privilégiée (I_A) dans laquelle les deux dipôles carbonyle et liaison C-X sont trans antiparallèles, l'attaque du méthylate se faisant par la face la plus dégagée (voie A).

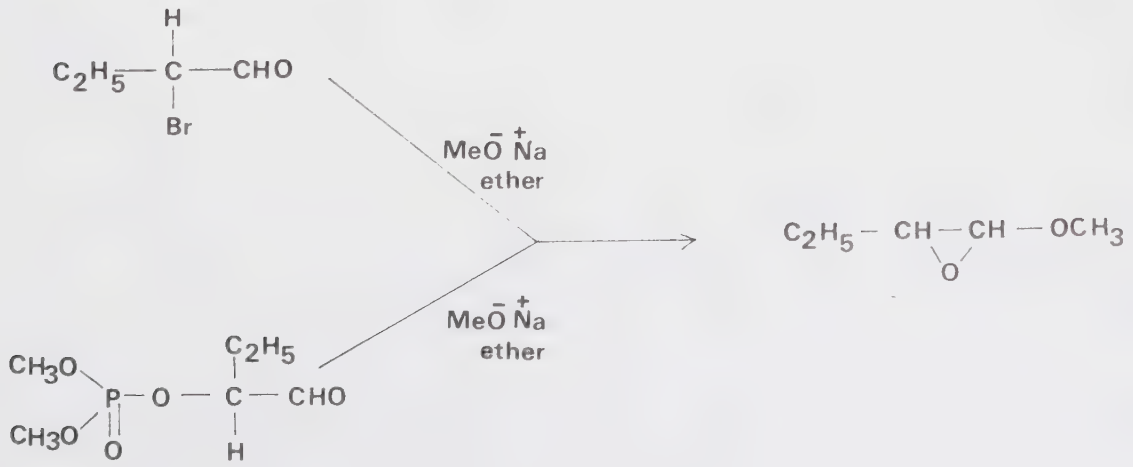


Nous avons donc cherché à voir, en nous plaçant dans les mêmes conditions opératoires, si nous allions obtenir le même site d'attaque de l'agent nucléophile avec les α-aldophosphates qu'avec leurs analogues aldéhydes α-halogénés.

B. RESULTATS EXPERIMENTAUX

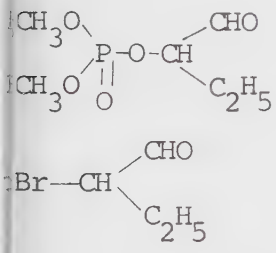
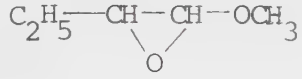
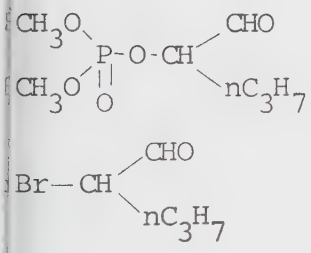
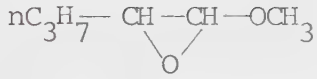
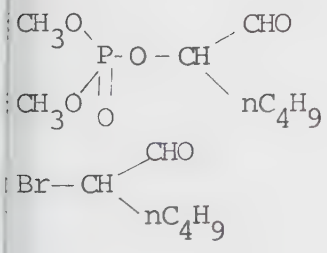
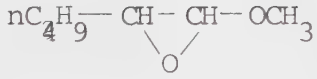
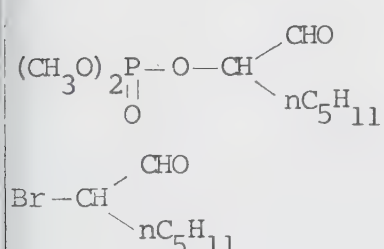
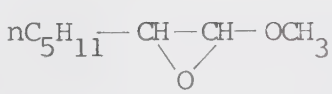
Afin de pouvoir comparer rigoureusement les deux réactions, nous avons repris simultanément les expériences de RIEHL et THIL (6).

Ces deux séries de réaction nous ont permis de constater que dans les deux cas, l'action du méthylate de sodium dans l'éther anhydre conduit aux époxyéthers correspondants.



Dans le tableau I nous avons rassemblé les constantes des différents époxyéthers obtenus ainsi que les rendements.

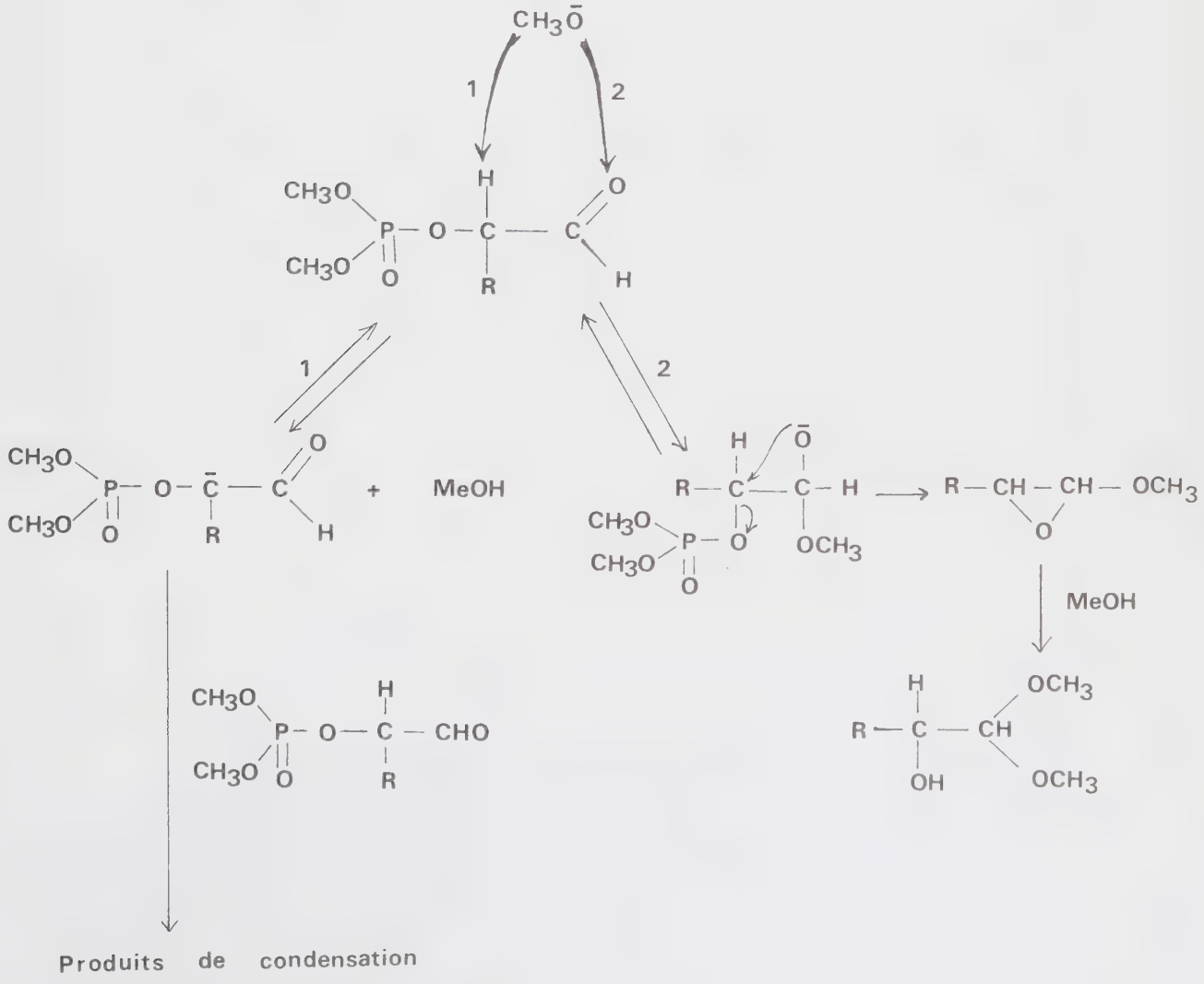
TABLEAU I

Substrat	Epoxyéther	Rdt %	Eb°C P mmHg	Ref.
		40 40	88 - 89° 150	(1,5,6)
		50 40	41 - 42° 15	
		55 40	64 - 65° 14	(6)
		60 48	98 - 99° 12	(1,6)

A la lecture de ce tableau, on peut remarquer que les époxyéthers issus de l'addition de méthylate de sodium sur des aldéhydes α-halogénés linéaires ou sur des α-aldophosphates, sont obtenus avec des rendements relativement faibles qui ne dépassent pas 60%.

Cependant il faut noter que la séparation par distillation des époxyéthers semble être plus facile dans le cas du substrat α-aldophosphate que dans le cas du substrat aldéhyde α-halogéné, la différence des points d'ébullition époxyéther, α-aldophosphate étant plus élevée.

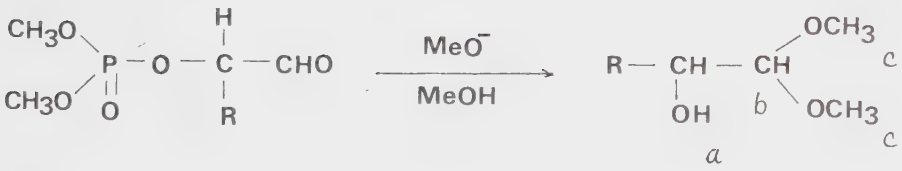
Il faut encore indiquer qu'à côté de l'époxyéther formé nous avons pu détecter outre la présence de produits lourds de condensation, celle d'α-hydroxyacétal qui résulterait d'une attaque du méthanol formé au cours de la réaction sur l'époxyéther ainsi que le montre le schéma suivant :



Pour vérifier ces faits, nous avons préparé les α-hydroxyacétals par action du méthylate de sodium sur des α-aldophosphates, en utilisant le méthanol comme solvant. Dans ce cas, les rendements obtenus en α-hydroxyacétals sont améliorés par rapport aux rendements en époxyéthers, précédemment donnés.

Dans le tableau II, nous avons rassemblé les caractéristiques spectrales et physiques des différents α-hydroxyacétals obtenus.

TABLEAU II

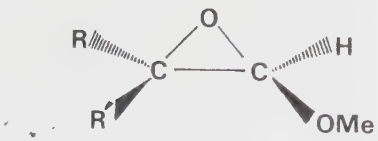


R	Rdt %	Eb°C$_P$ mmHg	Valeurs RMN δ 10^6			Ref.
			δH_a	δH_b	δH_c	
C_2H_5	60	62 - 64 $_{15}$	4,10	2,9	3,40	(1)
nC_3H_7	65	83 - 84 $_{15}$	4,10	3,02	3,40	
nC_4H_9	75	90 - 91 $_{15}$	4,12	2,73	3,41	
nC_5H_{11}	80	110 -111 $_{20}$	4,12	2,88	3,42	(1)

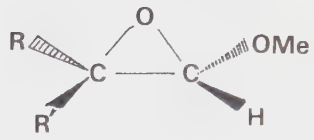
C. DISCUSSION

Afin de se faire une idée de la stéréochimie de l'attaque du nucléophile MeO^-, nous avons étudié par RMN la configuration des époxyéthers obtenus. En effet, dans le cas où R est différent de R' les

époxyéthers peuvent se trouver sous la forme des deux isomères a et b.

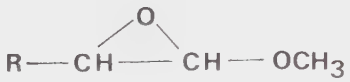


(a)



(b)

Lorsque le groupement R' est égal à H, RIEHL et THIL (6) ont pu déterminer facilement la stéréochimie de ces oxirannes particuliers. Des études antérieures sur divers époxydes s'accordent pour établir que la constante de couplage $J^{cis}_{H_aH_b}$ est plus grande que la constante de couplage $J^{trans}_{H_aH_b}$ (9,10,11,12,13,14).



D'autre part, la différence de déplacement chimique du proton H_a dans les deux isomères ainsi que celle des groupements méthoxylés, est suffisante pour permettre, à l'aide de la courbe d'intégration des pics, de doser les deux isomères présents simultanément.

Nous avons procédé au dosage du mélange d'isomères formés, dans le cas du substrat α-aldophosphate d'une part et d'autre part dans le cas du substrat aldéhyde α-halogéné correspondant, afin de comparer directement les résultats.

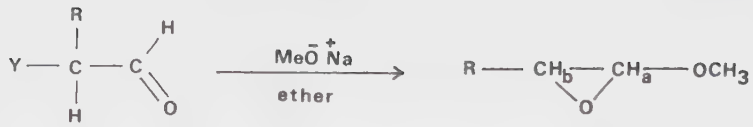
Dans le tableau III, nous avons résumé les résultats des différents dosages effectués.

De ce tableau plusieurs constatations peuvent être faites :

- Tout d'abord nos résultats en ce qui concerne les époxyéthers issus de l'attaque du méthylate de sodium sur les α-bromo-aldéhydes sont en accord avec ceux obtenus par RIEHL et THIL.

- Par ailleurs, nous avons été surpris d'observer dans le cas des substrats α-aldophosphates, une stéréosélectivité croissante en fonction de la grosseur du groupement R, en époxyéther cis.

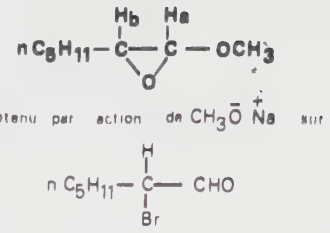
TABLEAU III



R	EPOXYETHERS										SOLVANT
	TRANS					CIS					
	Y = CH_3O, CH_3O, P, O	Y = Br	$J_{H_aH_b}$ Hz	δH_a	δH_c	Y = CH_3O, CH_3O, P, O	Y = Br	$J_{H_aH_b}$ Hz	δH_a	δH_c	
C_2H_5	% 44	% 84	0,9	4,18	3,30	% 56	% 16	2,80	4,39	3,40	Et_2O
nC_3H_7	% 40	% 80	0,8	4,15	3,30	% 60	% 20	2,7	4,35	3,45	Et_2O
nC_4H_9	% 17	% 86	0,8	4,12	3,32	% 83	% 14	2,5	4,34	3,42	Et_2O
nC_5H_{11} *	% 20	% 89	0,8	4,12	3,41	% 80	% 11	2,5	4,32	3,51	Et_2O

* Les spectres RMN des époxyéthers correspondants sont donnés par les figures 1 et 2, pages 81 et 82).

figure 1



$J_{Ha\,Hb}$ (trans) = 0,8 Hz

expansion d'echelle x5

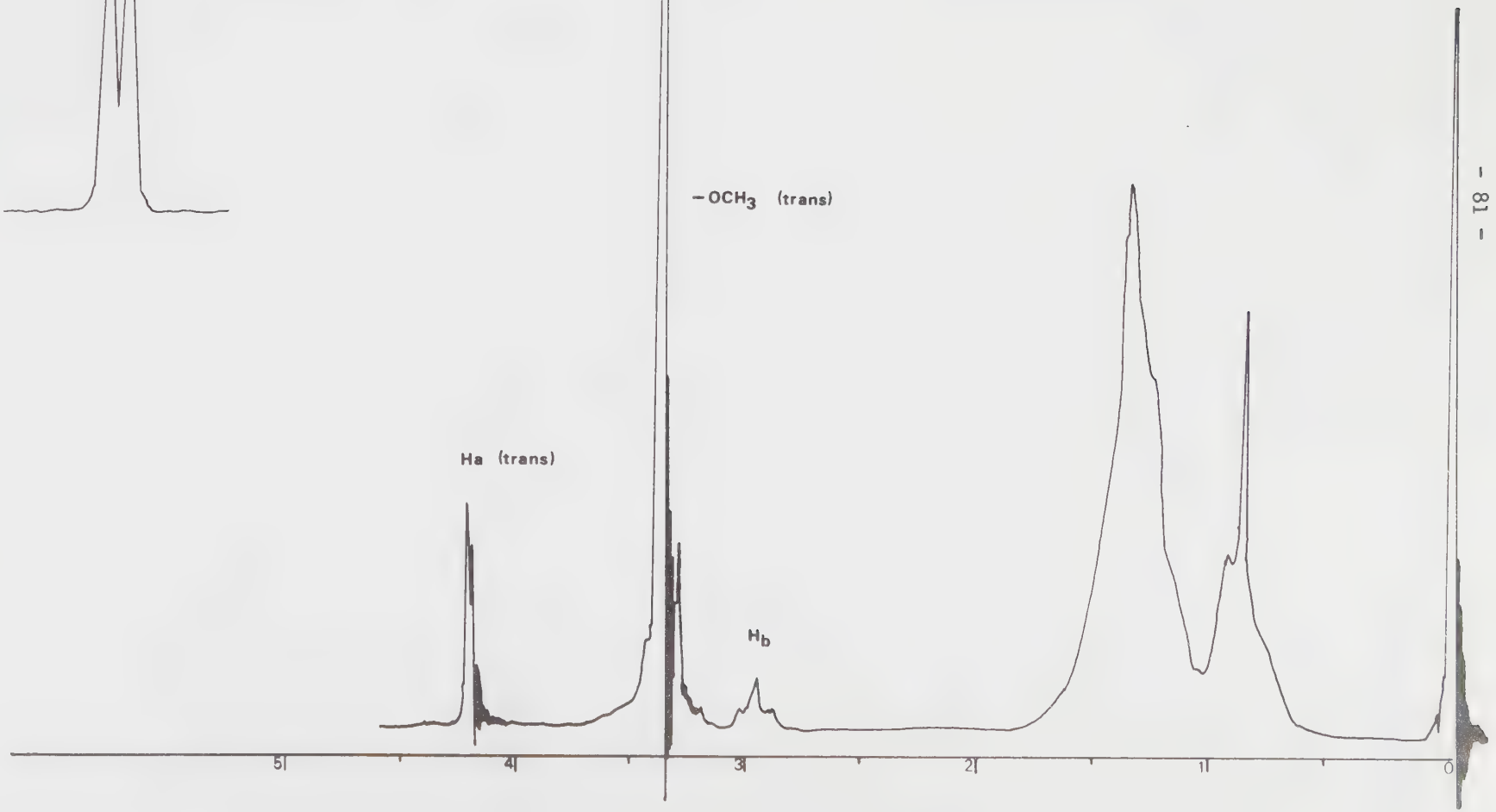
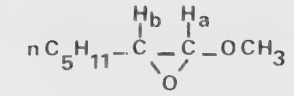


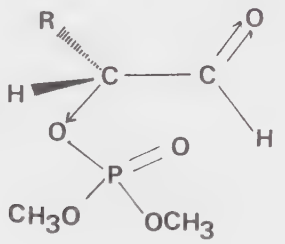
Figure 2



obtenu par action de $CH_3O^-Na^+$ sur

Nous avons vu dans les généralités, l'interprétation donnée par RIEHL et THIL, concernant la formation prédominante de l'isomère trans.

Une conformation privilégiée des α-aldophosphates analogue ne peut donc être envisagée ici, cette conformation (schéma II), ne pourrait expliquer en effet la formation préférentielle de l'isomère cis.



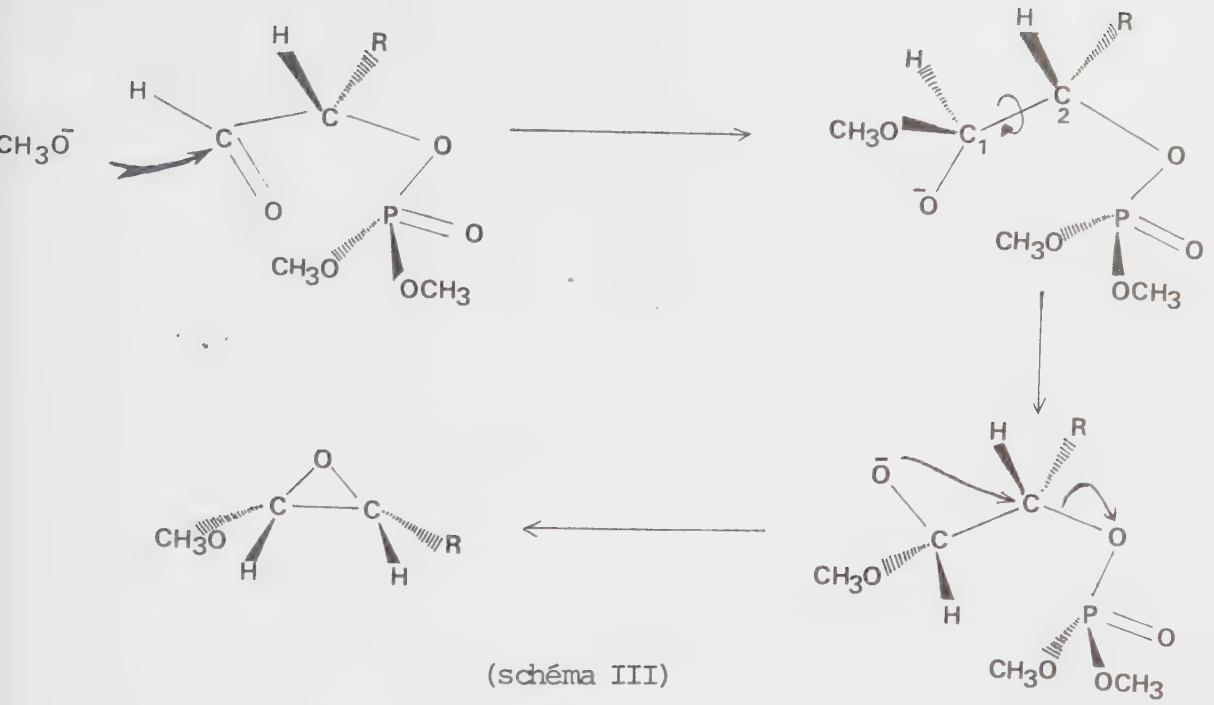
(schéma II)

Nous pouvons par contre revenir aux résultats de RMN que nous avons développés dans le premier chapitre. Nous avons en effet interprété, la faible constante de couplage entre le proton aldéhydique H_a et le proton en a, H_b en envisageant une conformation privilégiée dans laquelle le dipôle $\overset{\delta+}{C} = \overset{\delta-}{O}$ pourrait être en intéraction avec le dipôle phosphoryle $\overset{\delta+}{P} = \overset{\delta-}{O}$.

Nous pouvons nous demander si cette hypothèse est susceptible d'interpréter les résultats expérimentaux précédents.

Nous voyons (schéma III) que dans cette conformation l'addition du méthylate par la face la plus dégagée nécessite pour la substitution nucléophile intramoléculaire une rotation autour de l'axe C_1-C_2, qui amène les groupements OCH_3 et R du même côté de l'oxiranne.

Il apparaît donc que les résultats expérimentaux que nous avons obtenus corroborent de manière satisfaisante, la conformation privilégiée des α-aldophosphates envisagée à partir des études RMN du premier chapitre.



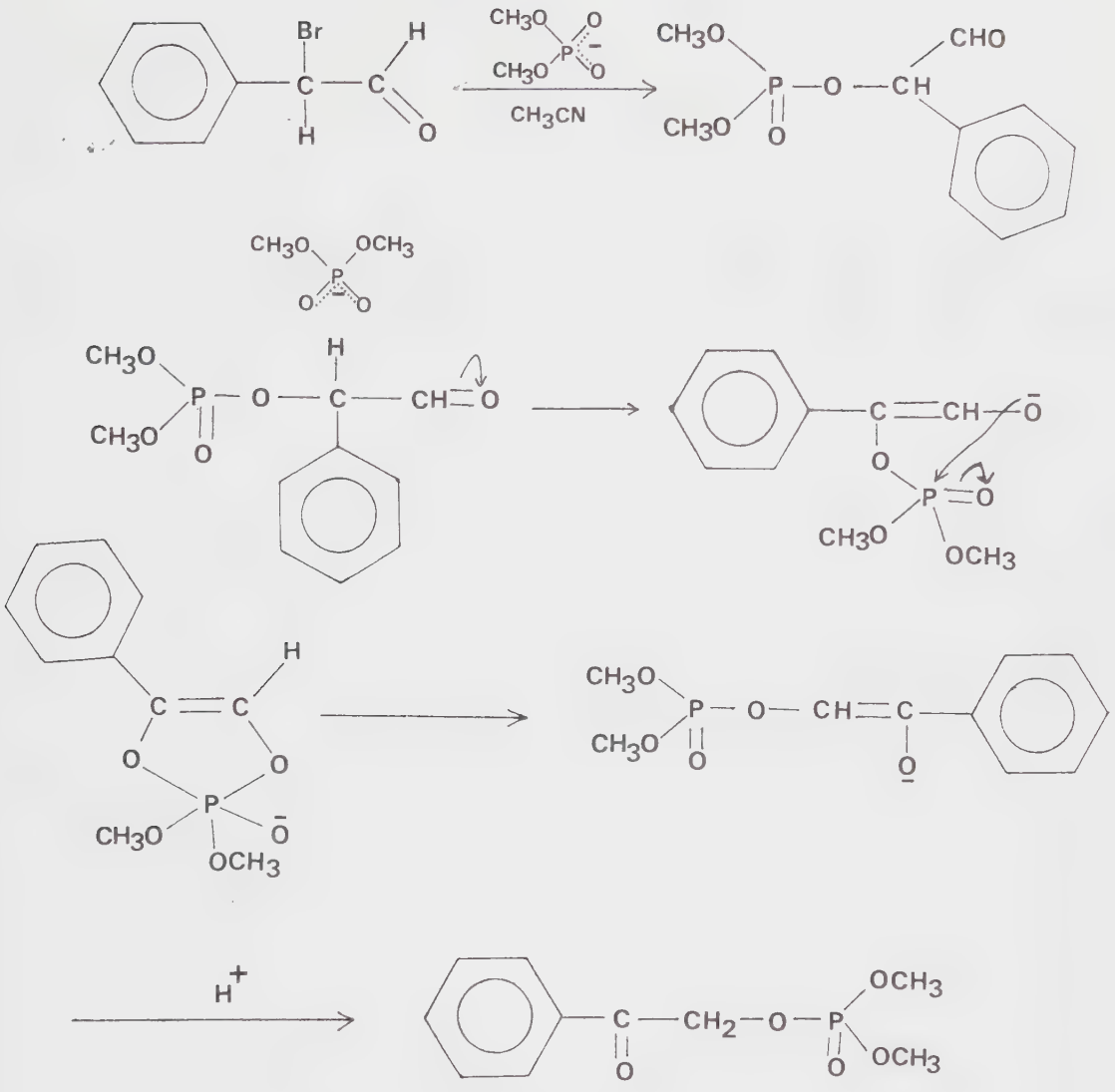
(schéma III)

Remarque

Au cours de notre étude, nous avons pensé remplacer le groupement R des α-aldophosphates par le groupement phényl, afin d'observer l'influence du facteur stérique sur la stéréochimie de l'addition de l'anion méthylate. A cette fin, nous avons fait réagir l'aldéhyde α-bromobenzoïque sur le phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium dans l'acétonitrile comme solvant. Or le composé isolé n'est pas l'α-aldophosphate attendu, mais l'isomère α-cétophosphate correspondant (figure 3, page 86).

Ce résultat expérimental est à rapprocher de l'observation faite par RIEHL, LEHN et HEMMERT (15). Ces auteurs étudiant l'action des ions CH_3COO^- sur des aldéhydes α-halogénés expliquent, que seul le composé $\phi\text{-}\underset{X}{CH}\text{-}CHO$ conduit à l'isomère cétonique, par la stabilisation supplémentaire résultante de la conjugaison qui joue dans cette forme.

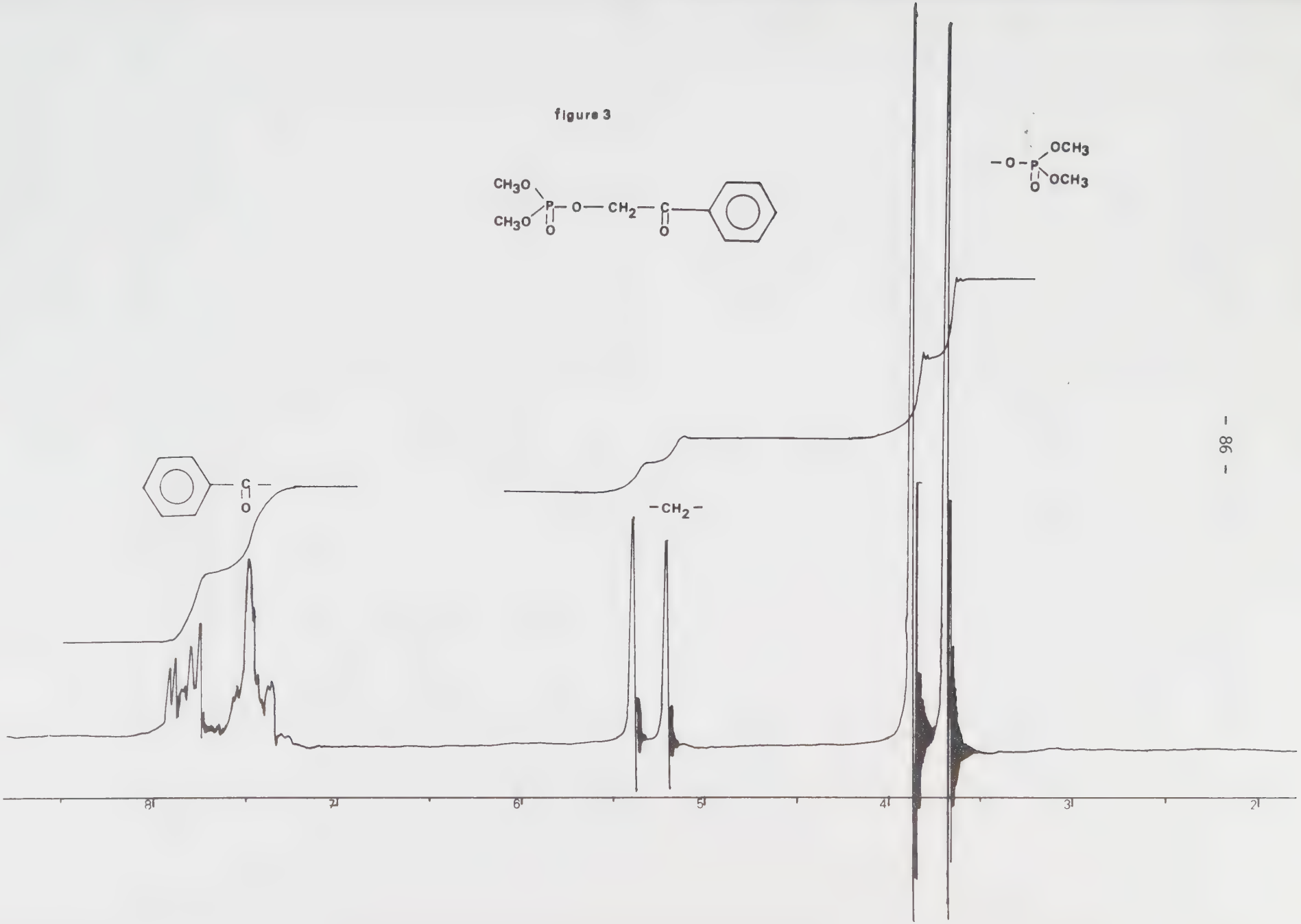
Le schéma réactionnel (IV) pourrait donc être le suivant :



(schéma IV)

Il faut cependant bien préciser que seul le composé ϕ-CHBr−CHO, conduit à l'isomère α-cétophosphate. Les aldéhydes du type R−CHBr−CHO, fournissent le seul isomère α-aldophosphate.

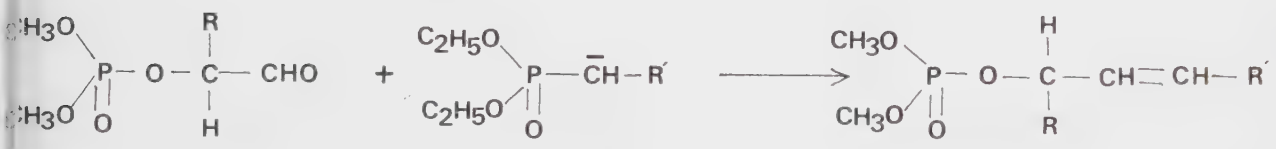
figure 3



II. ACTION DE DIVERS CARBANIONS PHOSPHONATES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES

A. GENERALITES

Nous venons de voir que des réactifs nucléophiles tels que l'anion méthylate, étaient susceptibles d'attaquer le carbonyle des α-aldophosphates. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'attaque de divers carbanions phosphonates dans le but d'obtenir éventuellement, des phosphates fonctionnels éthyléniques qui nous apparaissaient comme de possibles intermédiaires de synthèse.



On sait en effet que cette réaction, connue sous le nom de réaction de Wittig-Horner (16,17), a permis à WADSWORTH et EMMONS (18) de montrer son grand intérêt dans la synthèse d'esters et de nitriles α-éthyléniques; STURTZ développant pour sa part le passage aux cétones α-éthyléniques à partir des carbanions β-cétophosphonates (19,20,21,22).

Il n'était pas évident que le cours de la réaction puisse se dérouler de manière à obtenir en définitive le phosphate éthylénique. Cette réaction peut être analysée comme mettant en compétition deux couples acide-base et son issue sera sous la dépendance des pKa des deux acides considérés, c'est-à-dire le phosphonate et l'α-aldophosphate. Nous verrons d'ailleurs que cette notion nous servira dans l'interprétation de certains résultats expérimentaux.

D'autre part en admettant que l'addition puisse se faire au niveau du carbonyle, l'intermédiaire anionique pouvait être soumis à l'influence de deux sites électrophiles différents ; soit le phosphoryle du phosphonate (voie 1), soit le carbone du phosphate(voie 2).

Dans cette étude nous avons utilisé trois carbanions phosphonates différents, le lithien de l'aldimine phosphonate de diéthyle. $(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-CH_2-CH=N-\bigcirc$, le sel de sodium de l'oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle $(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$ et du carbéthoxy méthylène phosphonate de diéthyle $(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$. Afin d'avoir un point de comparaison avec les analogues aldéhydes α-halogénés nous avons effectué quelques condensations qui à notre connaissance n'avaient jamais été tentées sur ces composés.

B. RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION DES RESULTATS

Selon le substrat, nous avons utilisé deux modes opératoires différents pour obtenir les carbanions.

Dans le cas de l'oxo-2 propylphosphonate de diéthyle et de carbéthoxy méthylène phosphonate de diéthyle, ces composés sont ajoutés à une suspension d'hydrure de sodium (préalablement lavé avec du tétrahydrofuranne THF, pour éliminer l'huile de Bayol) dans le diméthoxy-1,2 éthane DME, en maintenant une température de 10 à 15°C. Dès que le dégagement d'hydrogène a cessé, on additionne l'α-aldophosphate ou l'aldéhyde-α-bromé, dilué dans son volume de DME. La température s'élève jusque vers 45-50°C, tandis qu'apparaît le précipité gommeux de phosphate de sodium.

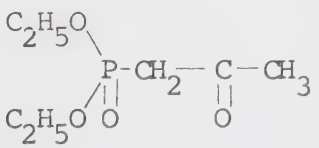
Dans le cas de l'imine de l'acétaldéhyde phosphonate (23)

$(EtO)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-CH_2-CH=N-\langle\bigcirc\rangle$, nous avons remplacé l'hydrure de sodium par le butyl lithium qui semble plus réactif, le butyl lithium est additionné à l'énamine phosphonate diluée dans son volume de THF en maintenant une température de -20°C pendant l'addition. A la fin de l'addition, on laisse revenir la solution à température ambiante. On additionne ensuite l'α-aldophosphate dilué dans son volume de THF.

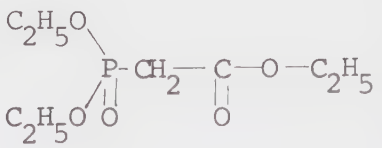
Dans les tableaux (IV) et (V) nous rapportons les divers résultats obtenus, lors des condensations des α-aldophosphates d'une part et des aldéhydes α-bromés d'autre part, sur les carbanions phosphonates.

La première remarque qui s'impose est que si la condensation des α-aldophosphates sur le sel de sodium de l'oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle et du carbéthoxy méthylène phosphonate de diéthyle conduit aux phosphates éthyléniques envisagés dans les généralités, le lithien de l'imine de l'acétaldéhyde phosphonate ne permet pas d'obtenir le dérivé phosphate éthylénique correspondant.

Une interprétation de ces faits peut être trouvée en considérant les acidités relatives des différents produits intervenant dans la réaction. S'il n'existe pas encore dans la littérature de valeur concernant l'acidité des divers phosphates et phosphonates mis en réaction, il est bien évident qu'étant donné le cours suivi par la réaction, les acidités des deux phosphonates



et



doivent être supérieures à celles de l'α-aldophosphate

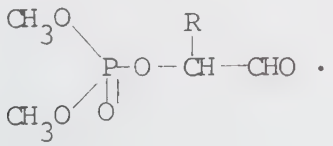
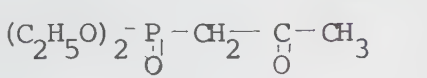
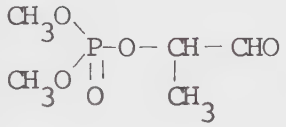
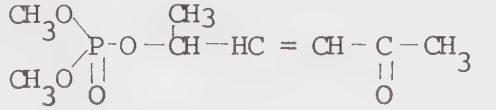
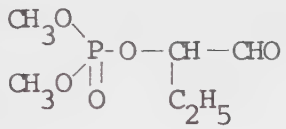
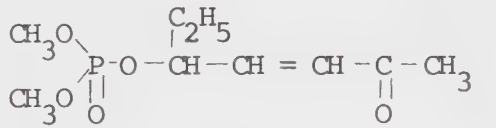
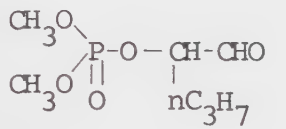
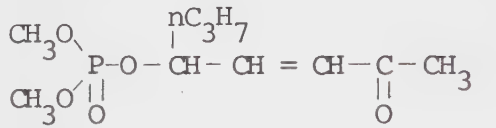
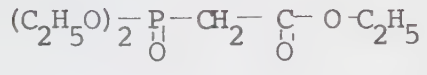
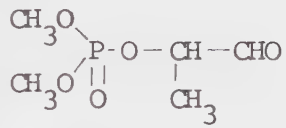
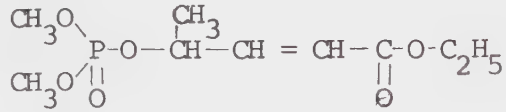
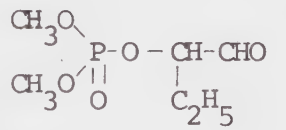
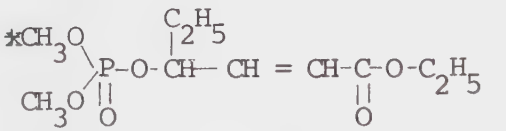
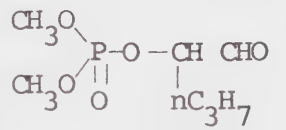
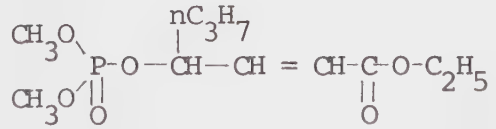


TABLEAU IV

Phosphonates	α-aldophosphates	phosphates éthyléniques	Rdt %	Eb°C$_P$ mmHg	P.M.
			72	126 $5\ 10^{-2}$	222
" "		* 	75	130 $5\ 10^{-2}$	236
" "			50	136 $5\ 10^{-2}$	250
			70	108 10^{-2}	252
" "		* 	75	121 $5\ 10^{-2}$	266
" "			60	138 $5\ 10^{-2}$	280

* Les spectres RMN de ces phosphates éthyléniques sont donnés par les figures 4 et 5, pages 91 et 92).

figure 4

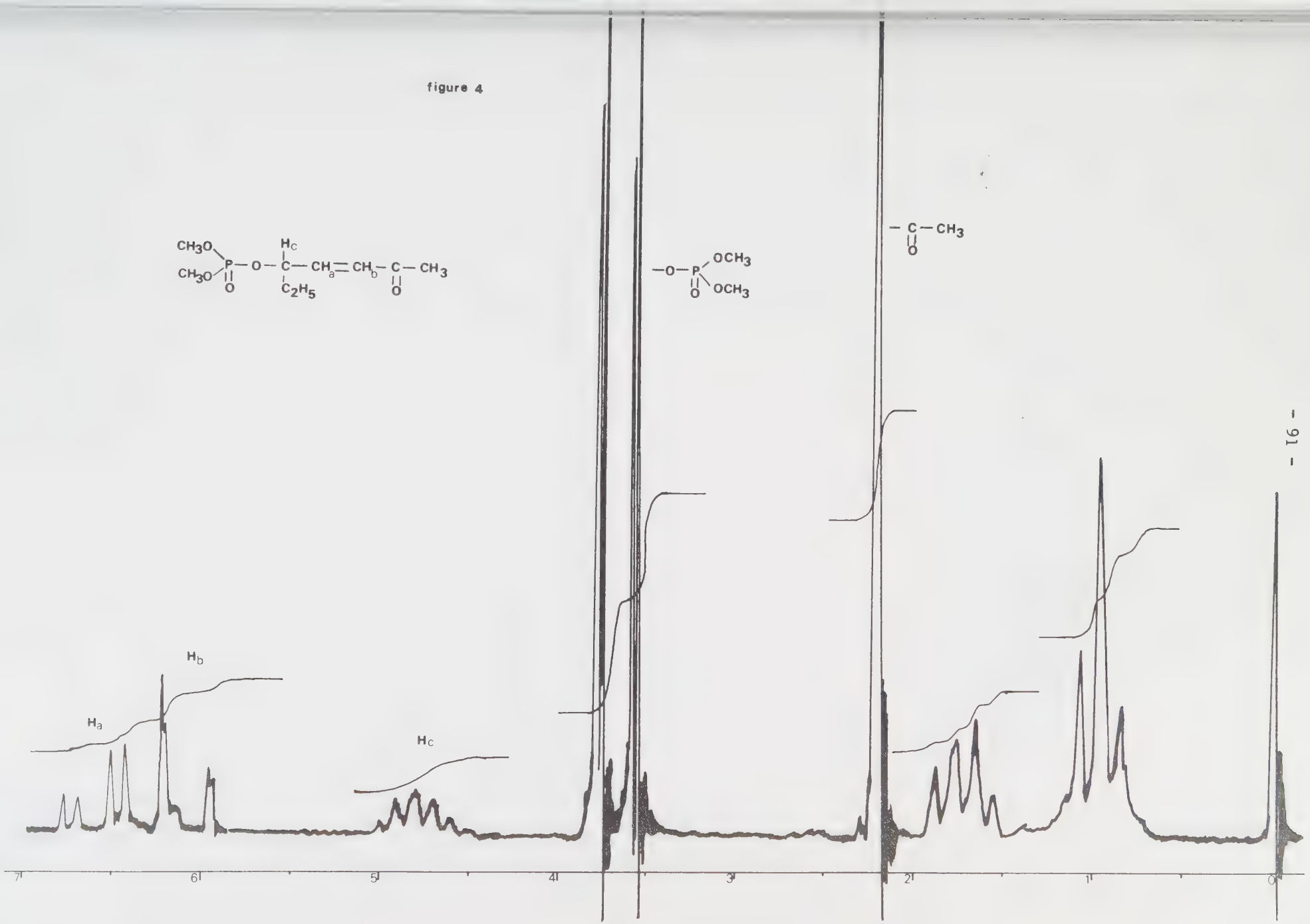


figure 5

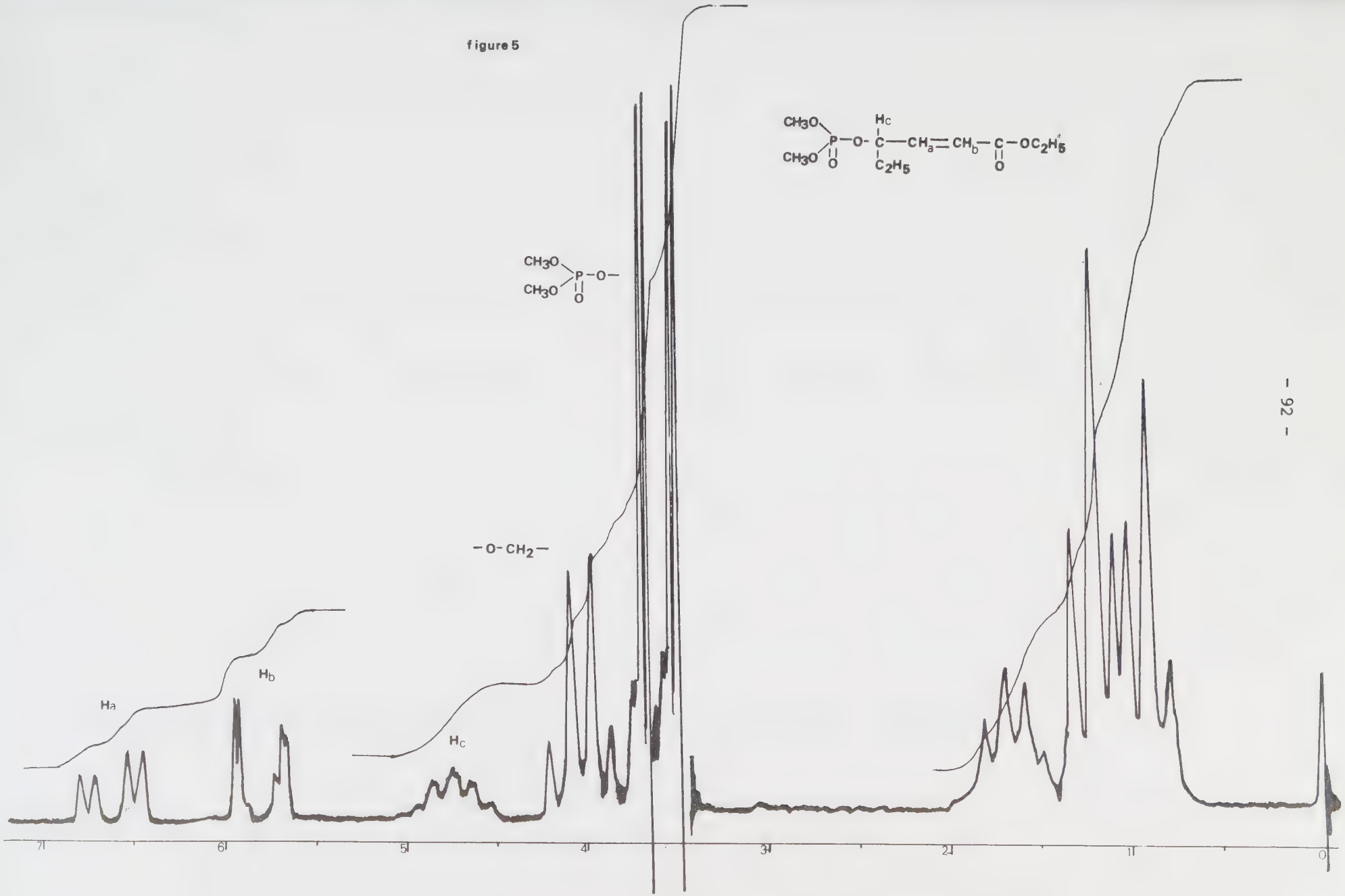


TABLEAU V

Phosphonate	Aldéhyde α-bromé	Produit obtenu	Eb°C$_P$ mmHg	Rdt %	Ref.
$(C_2H_5O)_2P(=O)-CH_2-C(=O)-CH_3$	$CH_3CHBrCHO$	$Br-CH(CH_3)-CH=C(=O)-CH_3$	46-48 $5\ 10^{-2}$	20	
"	"	$C_2H_5CHBrCHO$	*$Br-CH(C_2H_5)-CH=CH-C(=O)-CH_3$	50-52 10^{-2}	35	
"	"	$nC_3H_7CHBrCHO$	$Br-CH(nC_3H_7)-CH=CH-C(=O)-CH_3$	58-60 10^{-2}	30	
$(C_2H_5O)_2P(=O)-CH_2-C(=O)-OC_2H_5$	$CH_3CHBrCHO$	$Br-CH(CH_3)-CH=CH-C(=O)-OC_2H_5$	72-73 $5\ 10^{-2}$	20	(24,25)
"	"	$C_2H_5CHBrCHO$	$Br-CH(C_2H_5)-CH=CH-C(=O)-OC_2H_5$	80-82 10^{-2}	25	
"	"	$nC_3H_7CHBrCHO$	*$Br-CH(nC_3H_7)-CH=CH-C(=O)-OC_2H_5$	96-98 10^{-2}	57	

* Les spectres RMN de ces composés sont données par les figures 6 et 7, pages 94 et 95).

figure 6

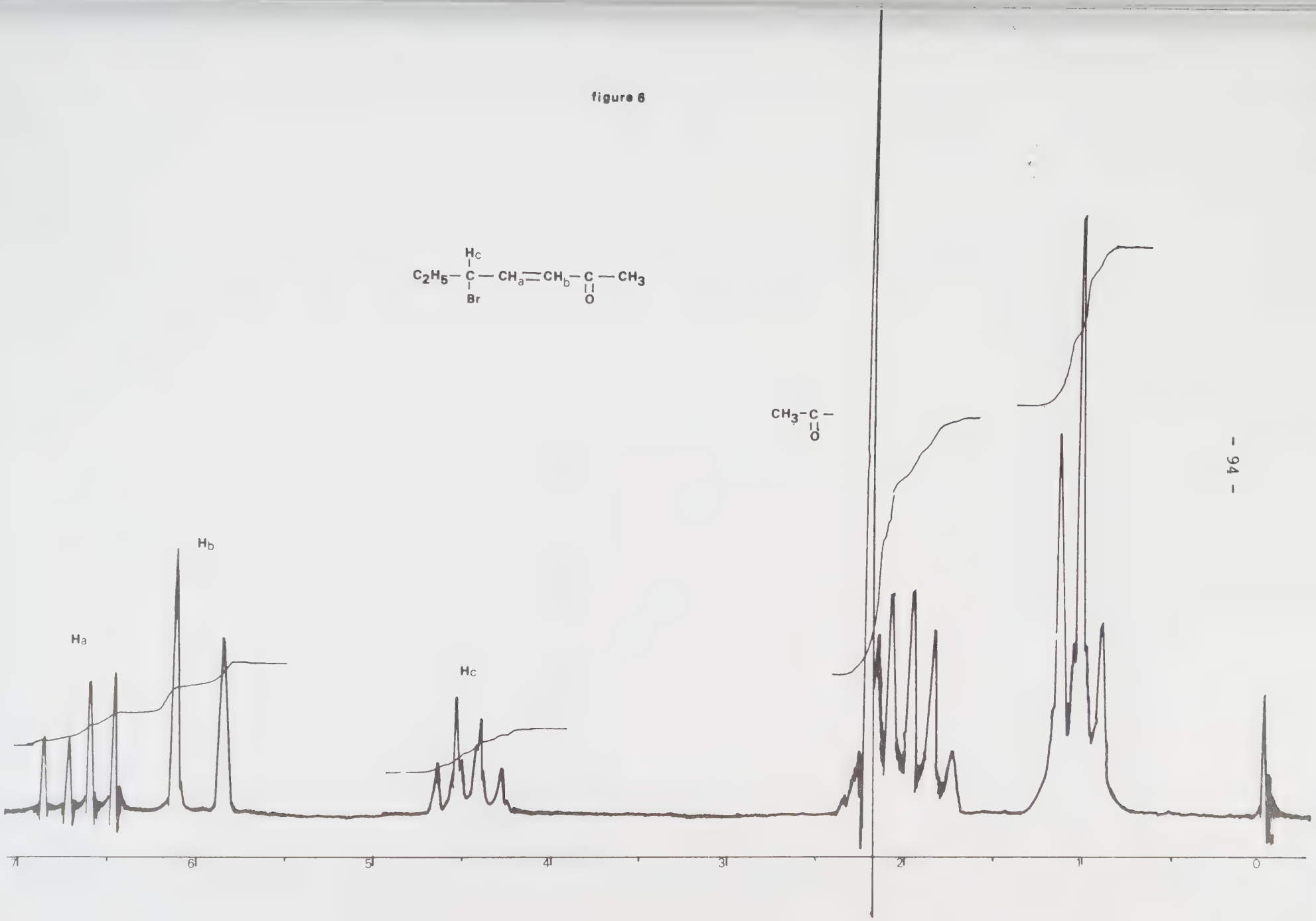
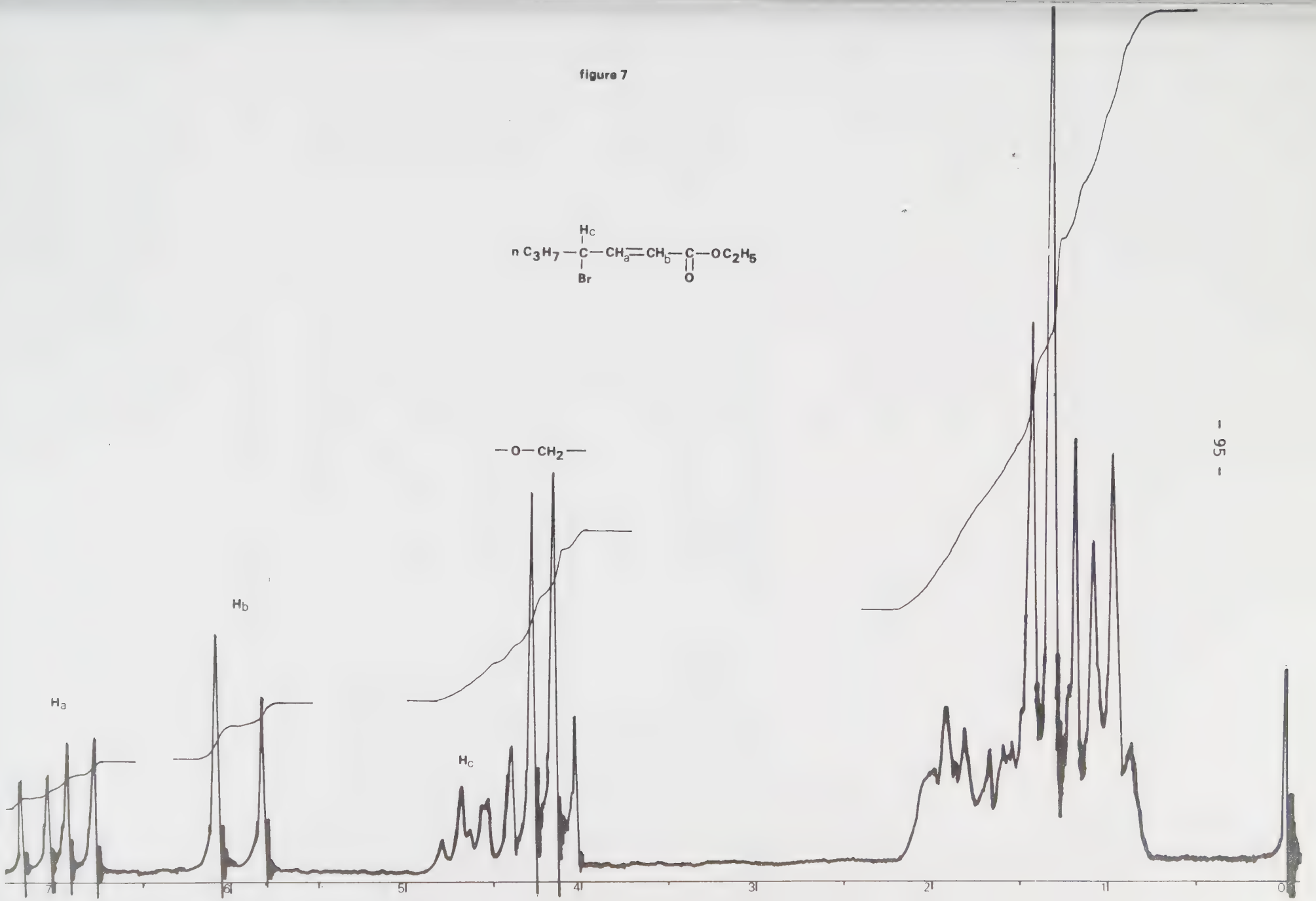
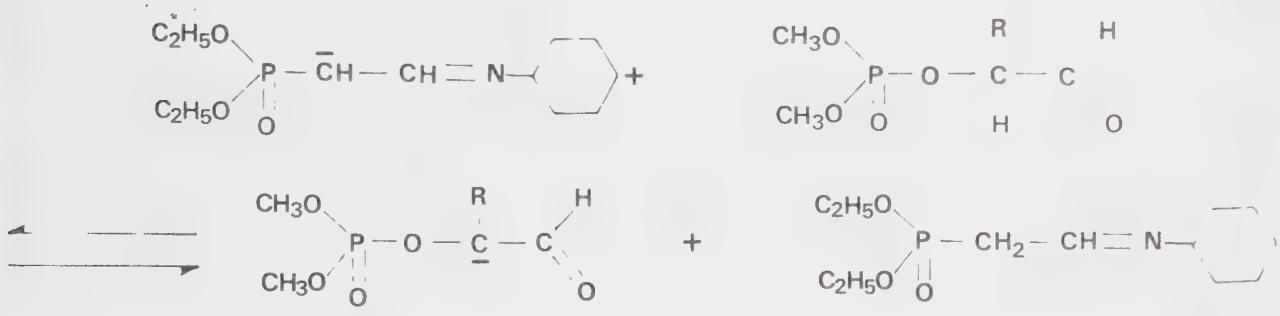


figure 7



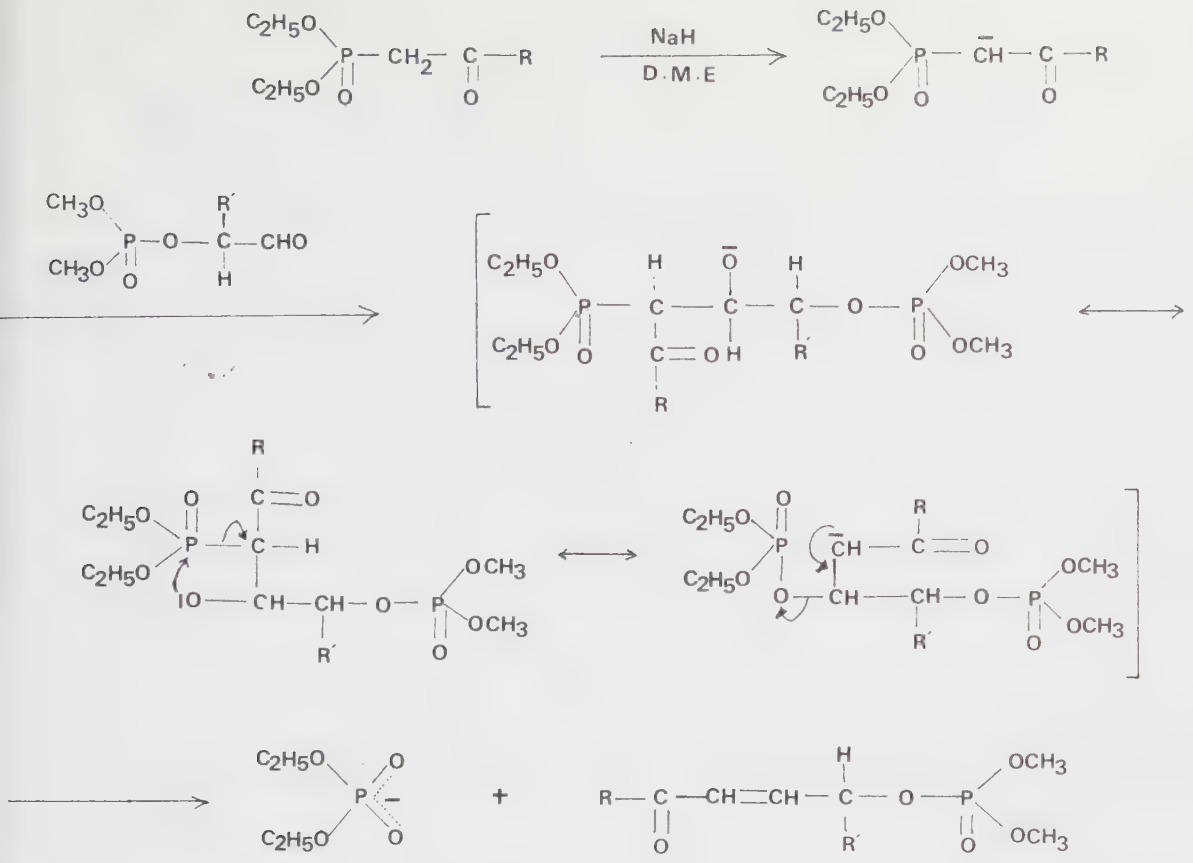
nous en avons une confirmation au niveau de l'attaque aisée des phosphonates par l'ion hydrure. Par contre l'acidité de l'énamine phosphonate doit être beaucoup plus faible que celle de l'α-aldophosphate, et dans ces conditions il paraît normal qu'une réaction d'échange ait lieu.



Un argument à cette hypothèse peut être tiré du fait expérimental suivant. Après s'être assuré que le lithien du phosphonate énamine s'est effectivement formé, on analyse par RMN et IR le produit issu de la condensation d'un α-aldophosphate sur ce lithien, on met en évidence la présence du phosphonate énamine.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction de Wittig-Horner, les nombreux travaux et en particulier une récente mise au point de STURTZ, LAVIELLE et NORMANT (27) s'accordent pour montrer que la première étape est l'attaque du carbanion phosphate sur la fonction carbonyle du composé condensé. Cette réaction est d'ailleurs réversible. On peut remarquer que le premier stade de cette réaction est identique à celui envisagé lors de l'addition de méthylate de sodium sur les α-aldophosphates. L'évolution de ce produit (oxanion) avec sa charge, ne conduit pas à la formation de l'époxyde mais au phosphate éthylénique.

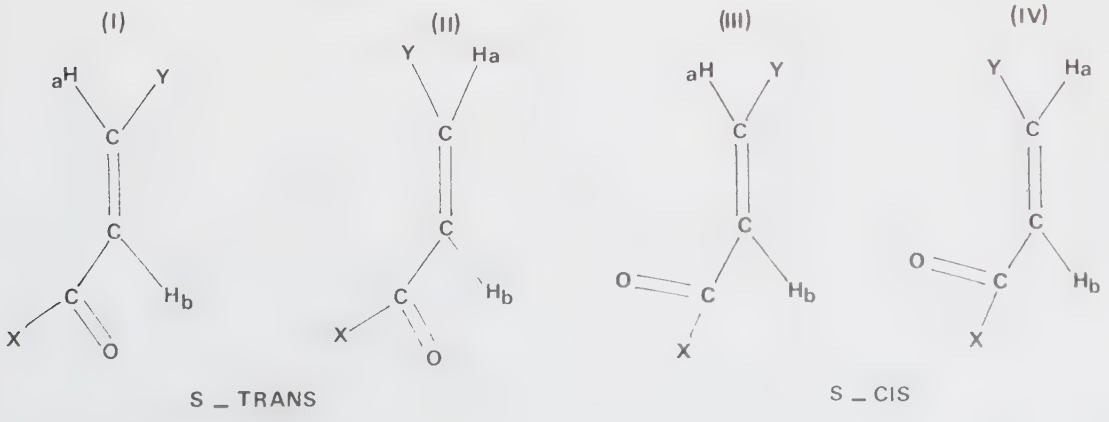
Le schéma réactionnel peut se résumer ainsi :



C. ETUDE CONFORMATIONNELLE DES δ-CETOPHOSPHATES β-ETHYLENIQUES

Outre le processus de synthèse de ces dérivés, il nous a paru intéressant d'essayer de déterminer la structure conformationnelle de ces composés à l'aide des diverses méthodes spectroscopiques RMN et IR.

Ces composés comportant tous une fonction carbonyle conjuguée à une double liaison peuvent présenter deux conformations préférentielles s-cis ou s-trans, chacune de ces deux formes possédant deux isomères.



Etude des spectres RMN

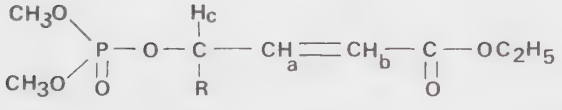
Les systèmes carbonylés conjugués du type R—C(=O)—CH = CH—R'

ont été longuement étudiés par RMN. Ainsi dès 1959, KARPLUS (10,28) a relié la valeur de la constante de couplage entre les deux protons éthyléniques à la géométrie du système. En particulier, l'angle dièdre portant les protons vicinaux et dans un système conjugué où la géométrie est bloquée, s'il n'y a pas déconjugaison stérique, les valeurs des différents couplages devraient être fixes. JACKMAN (28) a montré que le déblindage des protons en β causé par le groupement carbonyle est maximum lorsque la molécule est dans la conformation planaire s-cis.

Il semble donc que l'on puisse relier déplacement chimique et constante de couplage des protons éthyléniques avec la géométrie du système, c'est-à-dire déterminer les configurations Z ou E de la double liaison.

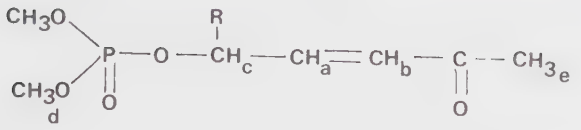
Dans les tableaux VI, VII, VIII sont données les diverses valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage observées pour les différents phosphates éthyléniques et leurs homologues halogénés.

TABLEAU VI



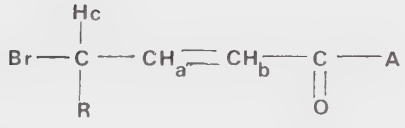
R	$\delta_{H_a} 10^6$	$\delta_{H_b} 10^6$	$\delta_{H_c} 10^6$	$\delta_{H_d} 10^6$	$J_{H_aH_b}$ Hz
CH_3	6,88	6,0	5,0	3,7	15,3
C_2H_5	6,70	5,88	4,80	3,60	15,3
nC_3H_7	6,91	6,05	5,0	3,75	15,3

TABLEAU VII



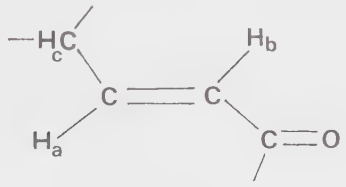
R	δ_{H_a} 10^6	δ_{H_b} 10^6	δ_{H_c} 10^6	δ_{H_d} 10^6	δ_{H_e} 10^6	$J_{H_aH_b}$ Hz
CH_3	6,88	6,26	5,15	3,78	2,28	15,3
C_2H_5	6,52	6,02	4,8	3,6	2,15	15,2
nC_3H_7	6,82	6,25	5,0	5,75	2,26	15,3

TABLEAU VIII

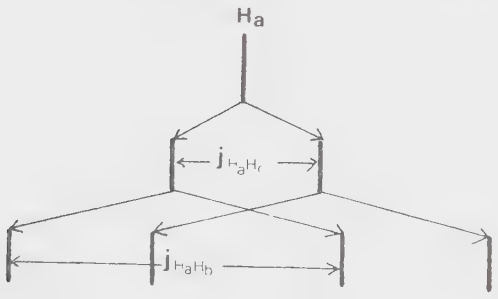


A	R	δ_{H_a} 10^6	δ_{H_b} 10^6	δ_{H_c} 10^6	$J_{H_aH_b}$ Hz
OC_2H_5	CH_3	7,0	5,9	4,6	15,2
OC_2H_5	C_2H_5	6,9	6,0	4,6	15,2
OC_2H_5	nC_3H_7	6,9	6,0	4,6	15,3
CH_3	CH_3	6,7	5,9	4,5	15,2
CH_3	C_2H_5	6,7	6,0	4,5	15,2
CH_3	nC_3H_7	6,7	6,0	4,5	15,3

Si l'on examine les valeurs des couplages nucléaires entre les deux protons éthyléniques, on remarque que pour tous les composés décrits, cette valeur est de l'ordre de 15,2 Hertz. Si l'on se réfère aux données de littérature (28,29), une valeur de 15,2 Hertz, correspond à un couplage entre deux protons situés en position (E) par rapport à la double liaison. Ce qui permet d'éliminer les formes II et IV.



On peut schématiser les couplages du proton H_a par le diagramme suivant :

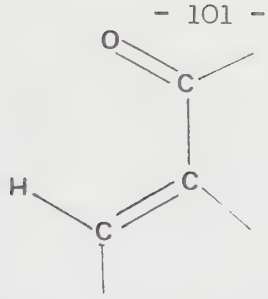


Les valeurs des déplacements chimiques des protons éthyléniques H_a et H_b sont nettement différenciées

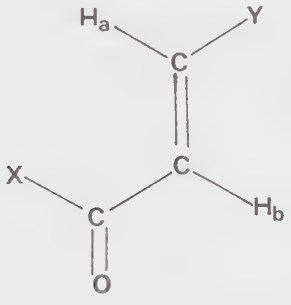
$$\delta_{H_a} \simeq 6{,}8\ 10^{6} \qquad \delta_{H_b} \simeq 6\ 10^{6}$$

D'autre part dans les deux formes (I) et (III), les protons H_a et H_b occupent des positions différentes par rapport au groupement carbonyle. En effet l'anisotropie diamagnétique du groupement carbonyle est matérialisée par un cône de déblindage centré sur le milieu de C=O et situé de part et d'autre du plan de cette liaison ; à l'intérieur du cône se trouve une zone de "blindage" et à l'extérieur une zone de "déblindage", tous les protons situés dans le plan du carbonyle seront déblindés, et ce déblindage augmentera avec leur rapprochement au cône.

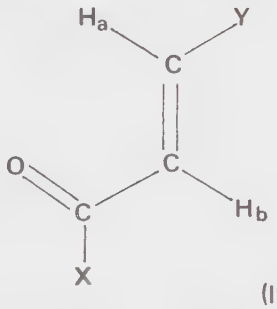
Prenons le cas du proton H_a, si les deux formes I et III sont présentes simultanément on devrait observer deux groupes de signaux, puisque le proton H_a occupe une position différente par rapport au groupement carbonyle, dans chacune des deux formes. Et selon JACKMAN (28), le groupe de signaux à champ faible correspond à une conformation planaire s-cis.



Cependant l'examen des spectres RMN, ne permet pas de détecter pour le proton H_a deux groupes de signaux distincts qui correspondraient respectivement à la forme I (s-trans) plus stable thermodynamiquement mais plus sensible à la contrainte stérique du groupement X que la forme III moins stable mais permise.



(I) S_Trans

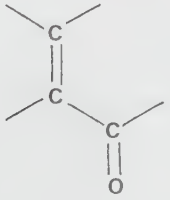


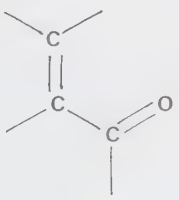
(III) S_Cis

Peut-être faudrait-il étudier la variation de déplacement chimique des protons éthyléniques en fonction de la grosseur du groupement X. l'équilibre conformationnel I $\rightleftharpoons$ III étant déplacé vers la forme s-cis quand la grosseur R augmente (30). A partir des paramètres RMN obtenus, nous ne pouvons tirer de conclusion quant à la conformation s-cis ou s-trans des phosphates éthyléniques, mais pour essayer de compléter cette analyse, nous avons procédé à l'étude infrarouge.

Etude des spectres infrarouges

Les vibrations de valence $\nu_{C=C}$ et $\nu_{C=O}$ d'un système conjugué sont particulièrement affectées par la conjugaison à l'inverse d'autres liaisons moins sensibles à l'environnement. Ainsi un moyen de faire la distinction entre deux conformations de type s-trans ou s-cis





a été proposé par MECKE et NOACK (31,32) et utilisé par divers auteurs (21,33). De ce moyen on peut donner la généralisation suivante :

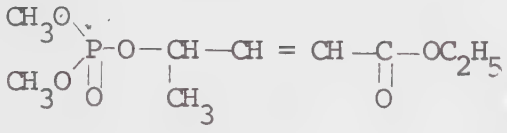
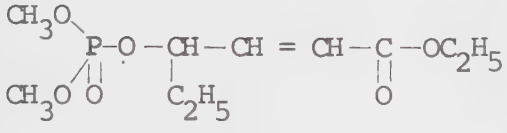
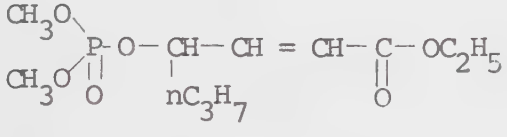
Δν cis est nettement plus grand que Δν trans, en appelant Δν cis, la différence entre la fréquence de la vibration $\nu_{C=O}$ et la fréquence de la vibration $\nu_{C=C}$ dans la forme cis. Certains auteurs (34) ont proposé un écart limite de 70 cm^{-1} tel que Δν cis > 70 cm^{-1} et Δν trans < 70 cm^{-1}. Cet écart est cependant arbitraire dans la mesure où Δν varie énormément selon le degré de substitution des cétones conjuguées.

Dans les tableaux IV et V sont portées les valeurs des fréquences d'absorption qui correspondent aux vibrations $\nu_{C=O}$ et $\nu_{C=C}$ des phosphates éthyléniques.

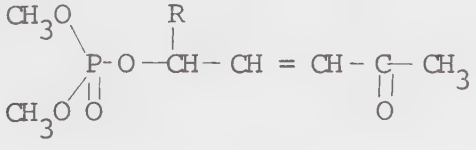
TABLEAU IX

Phosphates éthyléniques	$\nu_{C=O}$ cm^{-1}		$\nu_{C=C}$ cm^{-1}		Δν cm^{-1}	
	cis	trans	cis	trans	cis	trans
$(CH_3O)_2P(O)-O-CH(CH_3)-CH=CH-C(=O)-CH_3$	1708	1678	1628	1640	80	38
$(CH_3O)_2P(O)-O-CH(C_2H_5)-CH=CH-C(=O)-CH_3$	1698	1676	1630	1638	68	38
$(CH_3O)_2P(O)-O-CH(nC_3H_7)-CH=CH-C(=O)-CH_3$	1702	1675	1630	1640	72	35

TABLEAU X

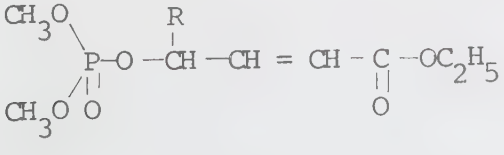
Phosphates éthyléniques	$\nu_{C=O}$ cm^{-1}	$\nu_{C=C}$ cm^{-1}
	1735	1649
	1721	1662
	1720	1660

Si l'on examine les résultats donnés dans le tableau IX on remarque que les $\Delta\nu$ cis et $\Delta\nu$ trans observés satisfont aux critères de BRAUDE et TIMMONS (34) énoncés plus haut. Ce qui semble indiquer que les phosphates éthyléniques du type



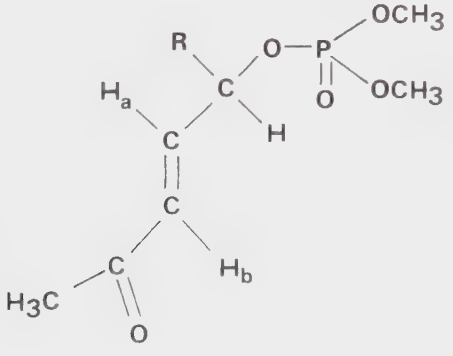
présentent les deux conformations s-cis et s-trans. Mais il faut noter que l'intensité relative des bandes (figures 8 et 9, pages 105 et 106) d'absorption des vibrations $\nu_{C=C}$ et $\nu_{C=O}$ dans les deux formes indique que le pourcentage de forme s-trans est nettement plus important que pour le pourcentage de forme s-cis, ce qui semble signifier que l'équilibre conformationnel est déplacé au profit de la conformation s-trans.

Dans le cas des phosphates éthyléniques du type



Les résultats donnés dans le tableau X révèlent la présence d'une bande unique (figures 8 et 9, pages 105 et 106) d'absorption de vibrations $\nu_{C=C}$ et $\nu_{C=O}$, ce qui permettrait d'avancer l'hypothèse que les phosphates éthyléniques possédant une fonction ester se présentent sous une conformation unique mais nous n'avons pas d'argument qui permettrait de conclure quelle conformation prédomine.

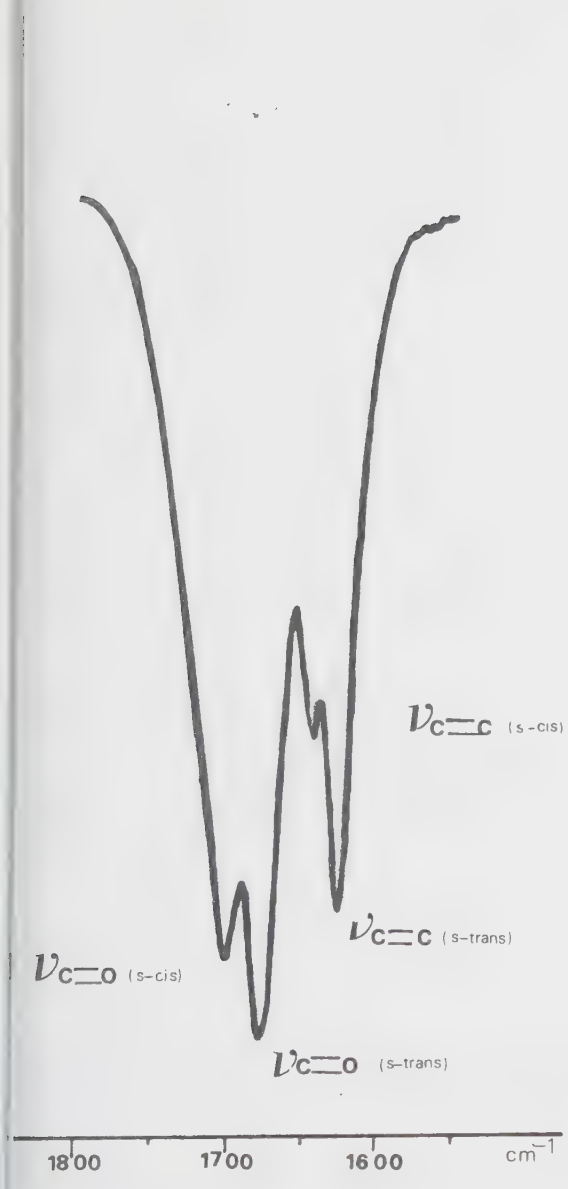
En conclusion, les études conformationnelles des phosphates éthyléniques par RMN et IR conduisent à l'hypothèse de conformation s-trans prépondérante pour les phosphates éthyléniques à fonction cétone

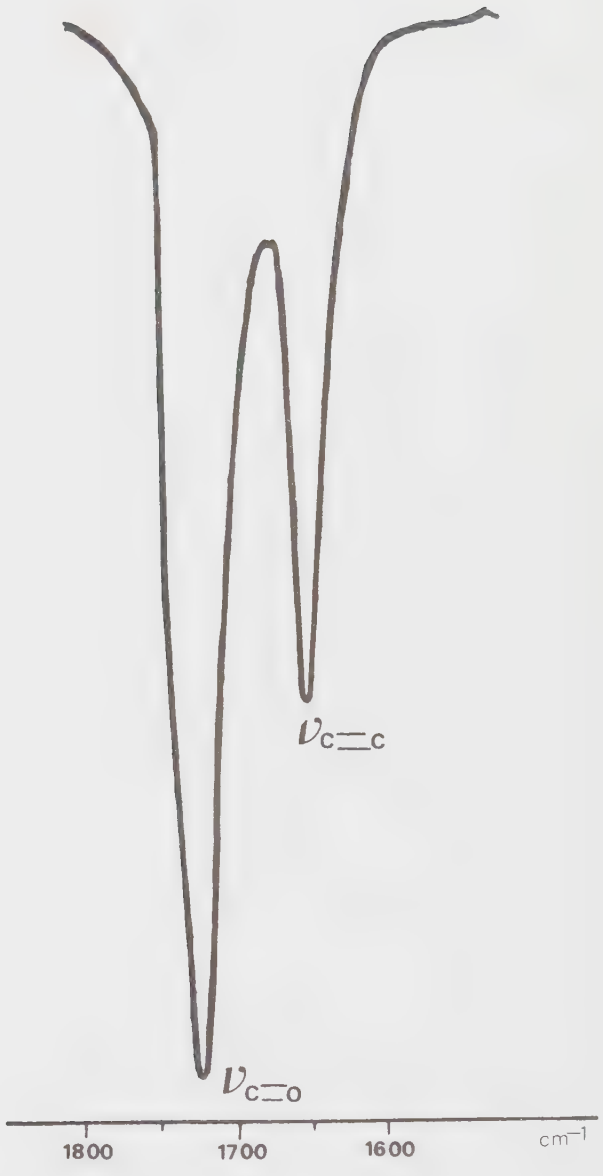


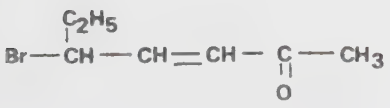
Quant aux phosphates éthyléniques à fonction ester nous nous garderons de conclure sur la conformation préférentielle. Dans les deux types de composés synthétisés la configuration E des deux protons éthyléniques peut être affirmée.

Il faut cependant bien noter que la conformation préférentielle des produits issus de la réaction de Wittig-Horner, ne peut être implicitement reliée au mécanisme de celle-ci, une isomérisation a postériori restant toujours possible.

figure 9


$\nu_{C=C}$ (s-cis)
$\nu_{C=C}$ (s-trans)
$\nu_{C=O}$ (s-cis)
$\nu_{C=O}$ (s-trans)
1800
1700
1600
cm^{-1}


$\nu_{C=C}$
$\nu_{C=O}$
1800
1700
1600
cm^{-1}


C2H5
Br—CH—CH=CH—C—CH3
O

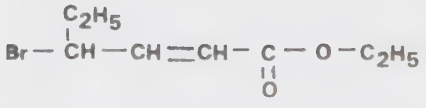
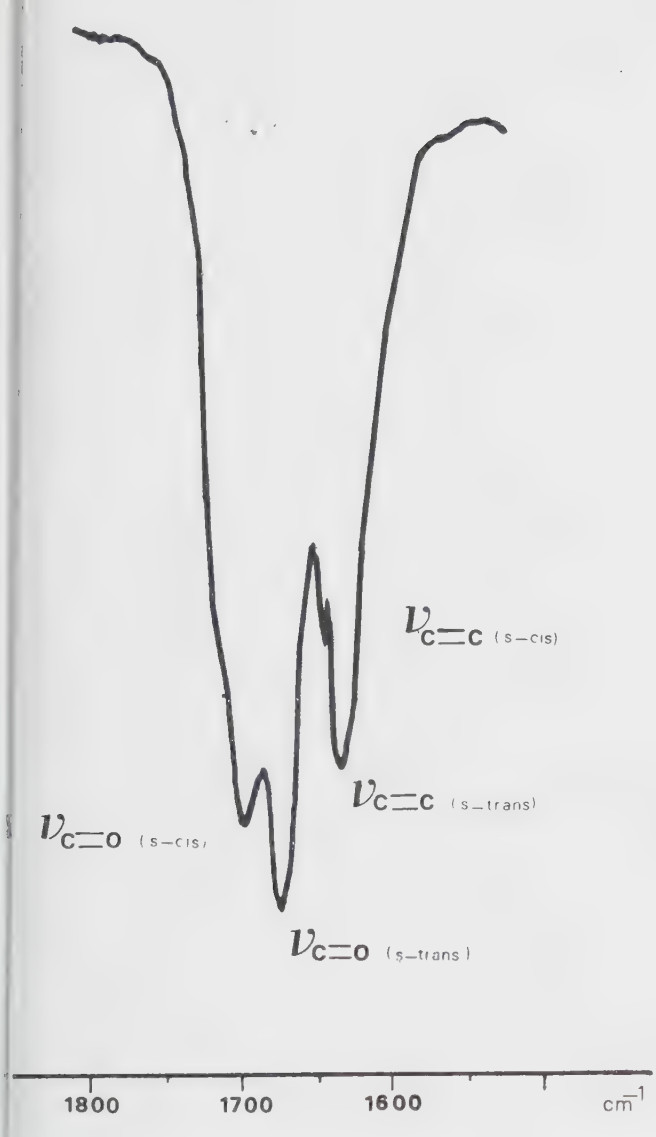
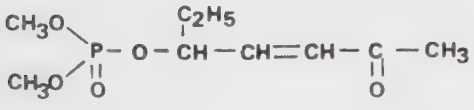
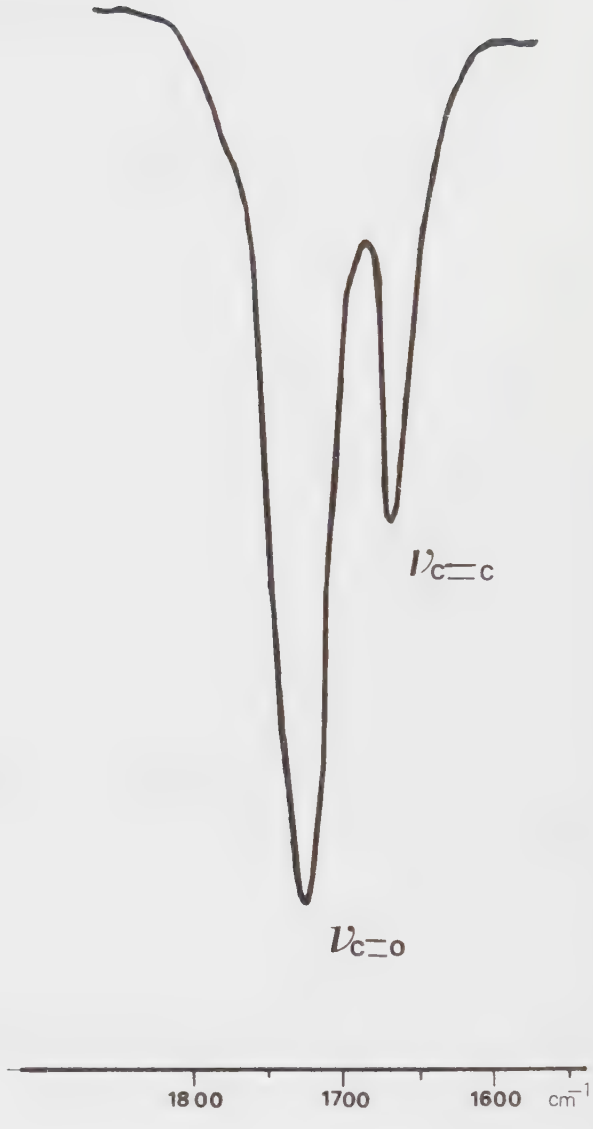
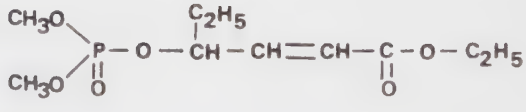

C2H5
Br—CH—CH=CH—C—O—C2H5
O

figure 8


$\nu_{C=C}$ (s-cis)
$\nu_{C=C}$ (s-trans)
$\nu_{C=O}$ (s-cis)
$\nu_{C=O}$ (s-trans)
1800
1700
1600
cm^{-1}




$\nu_{C=C}$
$\nu_{C=O}$
1800
1700
1600
cm^{-1}



PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE III

1. PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE A L'ADDITION DE METHYLATE DE SODIUM SUR LES α-ALDOPHOSPHATES

a) La préparation des aldéhydes α-halogénés des α-aldophosphates a été décrite dans la partie expérimentale du premier chapitre.

b) Préparation des époxyéthers

1. A partir des α-aldophosphates

Dans un tricol de 250 cm^3, on introduit une suspension de 0,08 mole de MeO^-Na^+ dans 70 cm^3 d'éther anhydre. Par une ampoule isobare, on additionne lentement 0,08 mole d'α-aldophosphate, en maintenant la température du milieu réactionnel entre -5°C et -10°C. L'addition terminée, on maintient pendant 2 heures le milieu réactionnel sous agitation à -10°C. On laisse revenir à température ambiante, on centrifuge le précipité de $(CH_3O)_2-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-\ Na^+$ formé. On évapore le solvant et on distille ensuite le résidu à la trompe. Les caractéristiques physiques et spectrales des composés obtenus ont été données dans la partie théorique.

2. A partir des aldéhydes α-bromés

Le mode opératoire suivi est semblable à celui décrit précédemment. Les rendements en produit pur sont sensiblement identiques aux précédents.

c) Préparation des α-hydroxy-acétals

1. A partir des α-aldophosphates

Dans un tricol de 250 cm^3 équipé d'un système d'agitation, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on introduit 0,05 mole de Na dans 40 cm^3 de méthanol sec. On additionne goutte à goutte 0,05 mole d'α-aldophosphate. Pendant l'addition on maintient une température voisine de 20°C. On abandonne 2h sous agitation à température ambiante. On centrifuge ensuite

le précipité de $(CH_3O)_2\overset{O}{\underset{}{P}}-O^- Na^+$.

On évapore les solvants et on distille le résidu sous vide de la trompe.

Les rendements et les caractéristiques physiques des α-hydroxy-acétals obtenus sont donnés dans la partie théorique de ce chapitre.

2. A partir des aldéhydes α-bromés

Le protocole expérimental est identique à celui décrit pour les α-aldophosphates.

d) Préparation de l'acétophénone phosphate diméthylique à partir de l' α-bromobenzaldéhyde

1. Préparation de bromobenzaldéhyde (35)

(méthode à partir du dibromure de dioxanne).

Dans un tricol de 500 cm^3, équipé d'un système d'agitation, d'un thermomètre, d'une ampoule pour l'addition de solide et d'un réfrigérant à reflux surmonté d'un tube à $CaCl_2$, on place 0,8 mole de benzaldéhyde fraîchement distillé, dans 200 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre. Par l'ampoule à solide, on additionne par petites fractions 200g de dibromo-dioxanne.L'addition se fait entre 0 et 10°C. A la fin de l'addition on laisse la solution sous agitation et sous atmosphère d'azote pendant 2h. On additionne ensuite une solution de 41g de Na_2CO_3 dans 240 cm^3 d'eau. On décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther. On réunit les phases organiques, que l'on sèche ensuite sur SO_4Na_2. On évapore les solvants et on distille le résidu à la pompe.

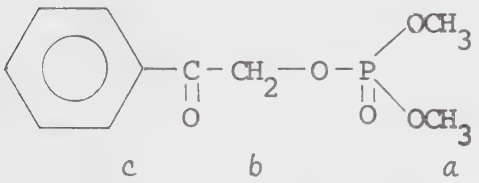
$Eb_{0,01}$ = 92-93°C.

2. Préparation de l'acétophénone phosphate diméthylique

Dans un tricol de 500 cm^3, équipé d'un système d'agitation, d'un réfrigérant à reflux surmonté d'un tube à $CaCl_2$, et d'une ampoule isobare, on introduit 0,2 mole soit 40g de phosphate diméthylique et de tétraméthyl-ammonium dans 200 cm^3 de CH_3CN anhydre. On additionne rapidement 0,2 mole

de bromobenzaldéhyde. On chauffe le mélange réactionnel vers 60°C pendant 1h30 environ. On laisse ensuite la solution revenir à température ambiante. On filtre le précipité de $Br^-N^+(CH_3)_4$ sur büchner, on évapore le solvant, et on distille le résidu sous le vide de la pompe. On recueille ainsi 36g d'un produit jaune paille $Eb_{0,01}$ = 156°C.

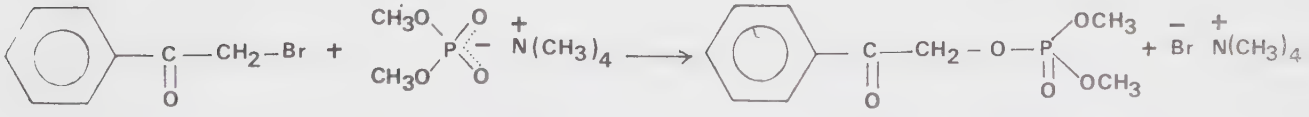
Caractéristiques spectrales



IR $\nu_{C=O}$ = 1700 cm^{-1}
$\nu_{P=O}$ = 1270 cm^{-1}
ν_{P-O-C} = 1050 cm^{-1}

RMN δ_{H_a} 10^6 = 3,78 (doublet)
δ_{H_b} 10^6 = 5,3 (doublet)
δ_{H_c} 10^6 = 7,65 (multiplet)

Nous avons vérifié que ce produit présente des caractéristiques physiques et spectrales identiques au produit qui résulte de l'action du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium sur la bromoacétophénone (37).



2. PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE A L'ADDITION DE CARBANIONS β-CETOPHOSPHONATES SUR LES α-ALDOPHOSPHATES

1. Préparation des matières premières

a) oxo-2 propylphosphonate de diéthyle

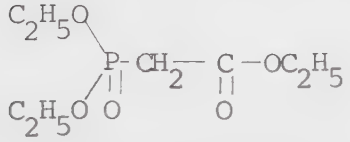
Dans un tricol de 1000 cm^3 muni d'un agitateur, d'une ampoule isobare, d'un réfrigérant à air liquide, est versée une solution de 1 mole de diméthylamine dans 200 cm^3 d'éther anhydre. On additionne goutte à goutte

0,4 mole de (bromo-2 propène-2)yl-phosphonate de diéthyle. Le précipité de bromhydrate d'amine apparaît immédiatement. L'addition terminée, l'agitation est maintenue 3h à température ordinaire. Après avoir filtré le mélange réactionnel sur büchner et lavé à l'éther anhydre le précipité, les solvants sont chassés sous le vide de la pompe. Il reste le (diméthylamino-2 propène-1)yl phosphonate de diéthyle de couleur jaune paille.

L'énamine est additionnée de 100g de glace pilée et on ajoute goutte à goutte, en maintenant la température à 0°C par un mélange réfrigérant de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. Après retour à température ordinaire la solution est extraite en continu au chloroforme. Le solvant d'extraction séché sur sulfate de sodium est évaporé à la trompe. La distillation à la pompe donne $Eb_{0,01} = 88°C$.

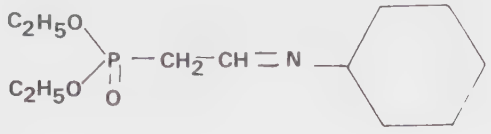
Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles données dans la littérature (22).

b) oxo-2 éthoxy-2 éthyl phosphonate de diéthyle

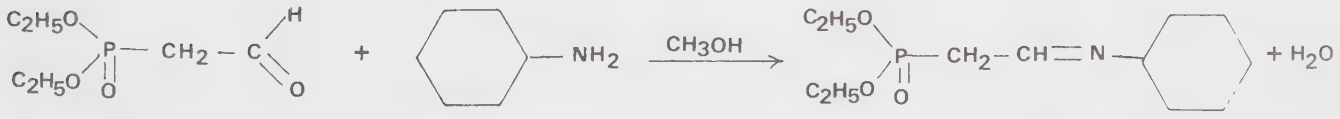


Dans un tricol de 500 cm^3, muni d'un système d'agitation, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on introduit 1 mole de triéthyl-phosphite distillé, que l'on chauffe vers 120-130°C, puis on monte directement sur le tricol un appareil à distiller, par l'ampoule isobare, on additionne lentement 167g soit 1 mole de bromoacétate d'éthyle. Le bromure d'éthyle libéré, distille et peut être recueilli à la fin de l'addition, on laisse le mélange revenir à température ambiante, les produits n'ayant pas réagi sont ensuite piégés sous vide dans l'air liquide. On distille le résidu sous le vide de la pompe . $Eb_{10-2} = 93°C$. Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles données dans la littérature (18).

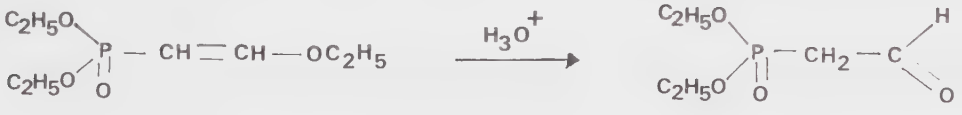
c.{cyclohexylimino}-2 éthylphosphonate de diéthyle



La méthode utilisée est celle décrite par NAGATA et HAYASE (23) qui consiste à faire agir la cyclohexylamine sur l'acétaldéhyde phosphonate (38) dans le méthanol.



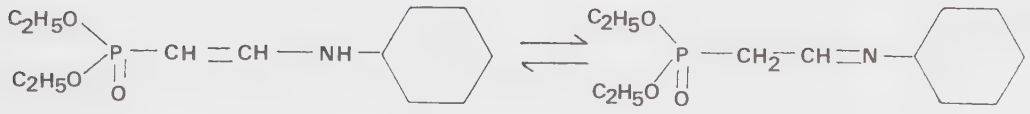
L'acétaldéhyde phosphonate est obtenu par hydrolyse de l'éther d'énol correspondant :



Dans un tricol de 250cm^3, équipé d'un système d'agitation, d'un thermomètre, et d'une ampoule isobare,on introduit 0,17 mole (30,2g) d'acétaldéhyde phosphonate dans 90cm^3 de méthanol anhydre. Par l'ampoule isobare on additionne 0,17 mole (19,2 cm^3) de cyclohexylamine fraîchement distillé, en maintenant une température voisine de 0°C. Puis on laisse la solution sous agitation, à température ambiante pendant 10 mn. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite, la solution restante est ensuite dissoute dans 150cm^3 d'éther anhydre, séchée sur carbonate de potassium. Après évaporation des solvants il reste un liquide visqueux, que l'on distille sous le vide de la pompe 5.10^{-2} mmHg.

Eb°C = 151-152 Rdt % = 70.

Le spectre RMN de ce produit permet de détecter un équilibre entre la forme énamine et la forme aldimine.



2. Carbanion de l'oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle (A)

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une ampoule isobare, d'un agitateur et d'un réfrigérant ascendant à travers lequel plonge un thermomètre et surmonté d'un tube à $CaCl_2$, on place 0,05M d'hydrure de sodium dans 70 cm^3 de diméthoxy-1,2 éthane (DME). On additionne goutte à goutte 0,05 mole d'oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle dilué dans son volume de DME. La température est maintenue vers 15°C pendant l'addition au moyen d'un bain glace-eau. On laisse ensuite revenir à température ambiante, on agite pendant 45 mn jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène.

La solution est brun-clair.

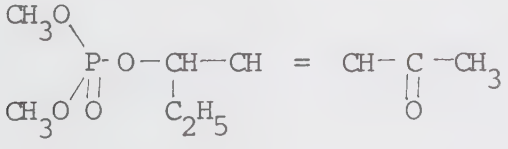
3. Carbanion de l'oxo-2 éthoxy-2 phosphonate de diéthyle (B)

Le mode opératoire est identique à celui précédemment décrit. La solution finale est limpide, de couleur jaune-pâle.

4. Obtention des δ-cétophosphates β-éthyléniques

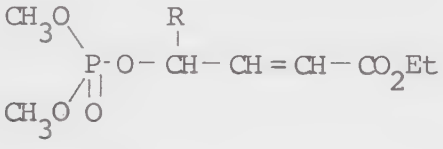
Nous ne décrirons qu'un seul exemple de condensation d'α-aldophosphate sur les carbanions β-cétophosphonates.

- {oxo-6 heptène-4}yl-2 phosphate diméthylique



A 0,05 mole de carbanion (A), on additionne goutte à goutte 9,8g de $(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-\underset{C_2H_5}{\underset{|}{C}}H-CHO$ dilué dans son volume de DME ; goutte à goutte de telle manière que la température ne dépasse pas 40°C.On abandonne ensuite 1h à température ambiante. Un précipité brun gommeux apparaît. On verse la solution dans 100g d'un mélange eau, glace pilée, on décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther. On évapore les solvants sous vide, on distille sous le vide de la pompe, on obtient ainsi 8,9g de produit. Eb_{10-2} = 130-131°C.

Le mode opératoire, pour l'obtention de δ-cétophosphates β-éthyléniques à fonction ester :



est analogue au précédent.

5. Obtention de dérivés carbonylés α-éthyléniques γ-bromés

a) cétone α-éthylénique γ-bromée

Nous décrivons l'exemple de la bromo-5 heptène-3 one-2 ($C_2H_5-CHBr-CH=CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3$).

A 0,07 mole de carbanion A, on ajoute 10,5g d'α-bromobutanal fraîchement distillé dilué dans son volume de DME, goutte à goutte de telles manière que la température ne dépasse pas 50°. Un précipité gommeux apparaît. On verse la solution dans 100g de mélange d'eau, glace pilée, on extrait au chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium et on distille rapidement sous le vide de la pompe. Le produit tend à se polymériser à la distillation on obtient 4,7g de produit. $Eb_{0,01}$ = 50-52°C.Ce produit se dégrade en 24h même en tube scellé.

b) ester α-éthylénique γ-bromé

Le mode opératoire est identique au précédent.

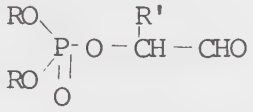
BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III

1. C.L. STEVENS, E. FARKAS et B.T. GILLIS, J.amer.chem.Soc.,1954,76,2695.
2. A. KIRRMANN et J.J. RIEHL, C.R.Acad.Sci.,1956,243,808.
3. C.L. STEVENS et B.T. GILLIS, J.amer.chem.Soc.,1957,79,3448.
4. A. KIRRMANN et H.I. JOSCHEK, Bull.Soc.chim.,1963,p.2483.
5. A. KIRRMANN et F. DRUESNE, Bull.Soc.chim.,1964,p.1098.
6. J.J. RIEHL et L. THIL, Tetrahedron Letters,1969,24,1913.
7. J.W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH et K.K. MATHEW, J.chem.Soc.,1959,p.112.
8. D.J. CRAM et D.R. WILSON, J.amer.chem.Soc.,1963,85,1245.
9. C.A. REILLY et J.D. SWALEN, J.chem.Phys.,1960,32,1378.
10. H.S. GUTOWSKY, M. KARPLUS et D.M. GRANT, J.chem.Phys.,1959,31,1278.
11. C.A. REILLY et J.D. SWALEN, J.chem.Phys.,1961,34,980.
12. J.I. MUSHER, Mol.Phys.,1961,4,311.
13. J.I. MUSHER et A.A. AKHREM, C.R.Acad.Sci.URSS.,1960,134,354.
14. A.A. AKHREM, Bull.Acad.Sci.URSS,1959,p.750.
15. J.J. RIEHL, J.M. LEHN et F. HEMMERT, Bull.Soc.chim.,1963,p.224.
16. L. HORNER, H. HOFFMANN et H. WIPPEL, Ber.,1958,91,61.
17. L. HORNER, H. HOFFMANN, W. KLINK, H. ERTEL et V. TOSCANO, Ber., 1959,92,2499.
18. W.S. WADSWORTH et W.D. EMMONS, J.amer.chem.Soc.,1961,83,1733.
19. H. NORMANT et G. STURTZ, C.R.Acad.Sci.,1963,256,1800.
20. G. STURTZ, Bull.Soc.chim.,1964,p.2349.
21. G. STURTZ, Bull.Soc.chim.,1967,p.2477.
22. G. STURTZ, Bull.Soc.chim.,1967,p.1345.
23. W. NAGATA et Y. HAYASE, J.Chem.Soc.(C),1969,p.460.
24. V.G. YASHUNSKII et V.F. VASIL'EVA, Zhur.Obsh.Khim.,1957,27,273.
25. V.F. KUCHEROV, B.G. KOVALEV, I.I. NOZAROVA et L.A. YANOVSKAYA, Iszvest.Akad.Nauk.SSSR.,Otdel.Khim.Nauk.,1960,1512.
26. C.E. MOPETT et J.K. SUTHERLAND, J.chem.Soc.,1968,3040.
27. G. STURTZ, G. LAVIELLE et H. NORMANT, Chemiker Zeitung,1972,96(9),p.503.

28. L.M. JACKMANN, "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in organic chemistry", Pergamon Press, London,1959.
29. J.A. POPLE, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN, "High resolution Nuclear Magnetic Resonance", Mc Grow Hill, N.Y. 1958.
30. R. BARLET, Thèse 3e cycle, GRENOBLE,1965.
31. R. MECKE et K. NOACK, Spectrochim.Acta.,1958,12,391.
32. R. MECKE et K. NOACK, Chem.Ber.,1960,93,210.
33. J. KOSSANYI, Bull.Soc.chim.,1965,p.704.
34. E.A. BRAUDE et C.J. TIMMONS, J.chem.Soc.,1955,3766.
35. L.A. YANOVSKAYA et A.P. TERENT'EV, Zhur.Obsh.Khim.,1952,22,1958.
36. A. CARAYON-GENTIL, THUONG NGUYEN THANNH, G. GONZY et P. CHABRIER, Bull.Soc.chim.,1967,p.1616.
37. A. RAPAHLEN, Thèse 3e cycle, BREST,1970.
38. N.D. DAWSON et A. BURGER, J.amer.Chem.Soc.,1952,74,5312.

CONCLUSION

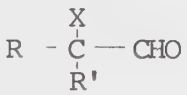
L'étude du pouvoir nucléophile du phosphate diméthylique et de tétraméthylammonium vis-à-vis d'aldéhydes linéaires α-halogénés du type $R-(CH_2)_n-CHX-CHO$, met en évidence la facilité d'obtention d'α-aldophosphates du type

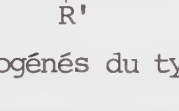


qui peuvent servir de modèles à l'étude de la réactivité de molécules intervenant dans la biosynthèse des sucres.

Par une étude comparative RMN des α-bromobutyraldéhydes et des α-aldophosphates, nous avons suggéré l'existence d'une conformation privilégiée de ces derniers. Hypothèse conformationnelle qui dans la suite de ce travail s'est révélée satisfaisante pour rendre compte de certains faits expérimentaux, en particulier, elle permet d'interpréter la stéréochimie des produits issus de l'attaque d'agents nucléophiles sur les α-aldophosphates.

L'action de l'anion phosphate diméthylique vis-à-vis d'aldéhydes α-halogénés α-ramifiés du type



et d'aldéhydes α,β-dihalogénés du type  a conduit dans la deuxième partie, à la synthèse d'aldéhydes α-éthyléniques et d'aldéhydes α-halogénés α-éthyléniques. L'intérêt de ce nouveau procédé de déshydrohalogénation réside dans le fait, qu'il permet d'une part d'éviter le procédé de blocage de la fonction carbonyle, et d'autre part, nous avons montré que dans le cas des substrats aldéhydes α-halogénés, ce réactif pouvait remplacer avantageusement le diaza-1,5 bicyclo-{4,3,0}nonène-5 ou DBN, agent fréquemment utilisé dans les réactions d'élimination mais d'un prix de revient élevé.

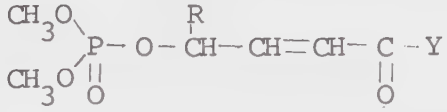
Les résultats expérimentaux obtenus par action de l'anion phosphate diméthylique tant sur les aldéhydes α-halogénés linéaires que sur les aldéhydes α-halogénés α-ramifiés nous ont conduit à la conclusion que le site

d'attaque de cet anion se trouve sur l'atome de carbone supportant l'atome d'halogène, alors que les différents résultats publiés jusqu'à présent s'accordent à montrer que l'attaque d'agents nucléophiles tels que (MeO^-, CH_3COO^-, R_2N^-) sur des aldéhydes α-halogénés se situe au niveau de l'atome de carbone du carbonyle, avec formation d'un composé intermédiaire de type oxirannique.

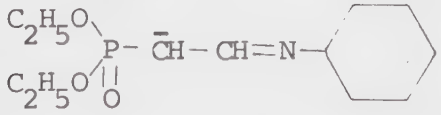
Nous avons ensuite étudié dans la troisième partie la réactivité chimique des α-aldophosphates, vis-à-vis de divers agents nucléophiles. En particulier, nous avons montré que l'action du méthylate de sodium dans l'éther d'une part et dans le méthanol d'autre part conduit respectivement aux époxyéthers et aux α-hydroxyacétals correspondants. Ces résultats étaient prévisibles par analogie avec les aldéhydes α-halogénés, mais si les époxyéthers issus de l'attaque du méthylate de sodium sur les aldéhydes α-halogénés sont obtenus avec une "quasi stéréospécificité" en époxyéthers de configuration trans, par contre, les époxyéthers issus de l'attaque du méthylate de sodium sur les α-aldophosphates sont obtenus avec une "quasi stéréospécificité" en époxyéthers de configuration cis.

L'hypothèse de conformation privilégiée des α-aldophosphates avancée au premier chapitre, permet d'interpréter ces faits, qui en renforcent donc la crédibilité.

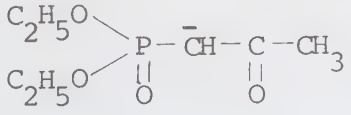
Nous avons étendu la réaction de Wittig-Horner aux substrats α-aldophosphates, et nous avons observé que dans certains cas il était possible d'obtenir des phosphates éthyléniques nouveaux du type

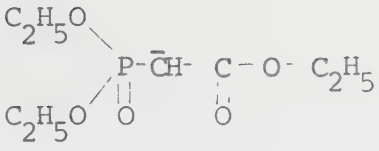


En effet, si la condensation du carbanion de l'aldimine phosphonate



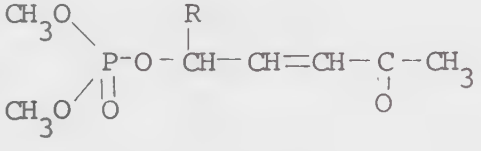
sur les α-aldophosphates donne lieu à une réaction d'échange; c'est-à-dire formation du carbanion de l'α-aldophosphate, par contre la condensation des carbanions β-cétophosphonates



et carbéthoxyphosphonates 

sur ces mêmes α-aldophosphates conduit aux phosphates éthyléniques correspondants. Ces faits ont été interprétés à partir des acidités relatives des différents composés entrant dans la réaction de Wittig-Horner.

Enfin, si la structure conformationnelle des phosphates éthyléniques obtenus ne peut être directement reliée au mécanisme de la réaction de Wittig-Horner, il nous a paru intéressant de préciser par des méthodes physiques RMN et IR cette structure. Nous avons pu déterminer la configuration Z de la liaison éthylénique dans tous les phosphates éthyléniques synthétisés et une conformation S-trans prépondérante dans le cas particulier des cétophosphates éthyléniques.



Nous avons ainsi une approche possible de synthèse d'oses phosphorylés qui apparaît intéressante.

Vu
Le Président du Jury
P. COURTOT

Vu
Le Directeur de l'U.E.R.
Sciences de la Matière et de la Mer
P. COURTOT

Vu et permis d'imprimer
Brest, le 11 mai 1973
Le Président de l'Université
de Bretagne Occidentale

M. J. QUERRE

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
DEPARTEMENT DE CHIMIE